

Ringschluß- / Ringöffnungsreaktionen von Pyridinen: Synthese von *N*-Heterocyclen und Untersuchung auf Zytotoxizität



**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV
– Chemie und Pharmazie –
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Dietmar Schneider
aus Heubach
2002**

Ringschluß- / Ringöffnungsreaktionen von Pyridinen: Synthese von *N*-Heterocyclen und Untersuchung auf Zytotoxizität



**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV
– Chemie und Pharmazie –
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Dietmar Schneider
aus Heubach
2002**

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von August 1999 bis Juni 2002 unter der Anleitung von Herrn PD Dr. Alexander Kaiser am Institut für Pharmazeutische Chemie I der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV - Chemie und Pharmazie - der Universität Regensburg.

Promotionsgesuch eingereicht: 26.06.2002

Mündliche Prüfung: 01.08.2002

Erster Berichterstatter: PD Dr. A. Kaiser

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. B. König

Prüfungsausschuß: Prof. Dr. A. Göpferich (Vorsitzender)
PD Dr. A. Kaiser
Prof. Dr. B. König
Prof. Dr. S. Elz

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Alexander Kaiser für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für die interessante Problemstellung, das Interesse an meiner Arbeit, seine stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Wolfgang Wiegrebe sehr herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für seine Hilfsbereitschaft und für die gute und problemlose Zusammenarbeit.

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Sigurd Elz, der jederzeit ein offenes Ohr hatte für Probleme aller Art, für die freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit.

Herrn PD Dr. S. Mahboobi danke ich für die freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit und Unterstützung.

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei

Frau C. Braun für die exzellente Unterstützung, die überaus freundliche Zusammenarbeit und Mithilfe im Rahmen der synthetischen und biochemischen Arbeiten sowie der Praktikumsorganisation,

meinen Laborkollegen Frau Dr. M. Balbi, Herrn Dr. P. Guiswé und Herrn Dr. M. Maier für das angenehme und freundschaftliche Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit in den Praktika,

Herrn Dr. T. Burgemeister und seinen Mitarbeitern für die Aufnahme und Unterstützung bei der Interpretation der NMR-Spektren,

Herrn Dr. H. Pongratz, Herrn Dr. M. Frieser, Herrn Dr. A. Sellmer, Herrn Dr. H. Hufsky und Herrn R. Heim für die Unterstützung bei der Diskussion von chemischen und spektroskopischen Fragestellungen und das gute Arbeitsklima,

Herrn K. Ziereis für die Einweisung ins biochemische Arbeiten und die Unterstützung bei Computerproblemen aller Art,

Frau S. Sellner und Herrn F. Truksa für die Mitarbeit bei den biochemischen Arbeiten,

Fr. C. Trauner für die Erheiterung des Betriebsklimas und allen weiteren Kolleginnen und Kollegen des Lehrstuhls für Pharmazeutische Chemie I für die gute Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft,

Herrn H. Schüller, Herrn G. Wandering und Frau S. Stempfhuber für die Anfertigung der Elementaranalysen,

Herrn Dr. K. K. Mayer und seinen Mitarbeitern für die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren,

Herrn M. Becker und Frau S. Bollwein für die Überlassung von Zellen und Tipps zur Zellkultur,
Herrn P. Richthammer für die Einweisung ins Polarimeter und die Konvertierung ins PDF-File,

allen meinen Freunden, insbesondere Dietmar Heigl und Marco Eichberger sowie Herrn H. Aich
und seinem Team für die langjährige Freundschaft und Unterstützung,

meinen Eltern und meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht haben und mich immer in
jeglicher Hinsicht unterstützt haben.

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
1	Einleitung, Allgemeines zu nucleophilen Ringöffnungsreaktionen von Pyridinen	1
2	Intramolekulare Anwendung der 2,4-dinitrophenyl-aktivierten Ringöffnungsreaktion	4
3	Konzept und Zielsetzung dieser Arbeit	8
B	Theoretischer Teil: Synthese	12
1	Machbarkeitsstudie	12
1.1	Untersuchungen zur Kettenlänge	12
1.2	Ringschluß über eine primäre Aminogruppe in der Seitenkette	17
1.3	<i>N</i> -Arylsubstitution	19
2	Heteroatomsubstitution in der Edukt-Seitenkette: Heteroatomsubstituierte Dihydropyrrole und Tetrahydropyridine	24
2.1	Hydroxysubstitution in der Seitenkette	24
2.1.1	Monohydroxylierte Dihydropyrrole	24
2.1.2	Hydroxy- und arylsubstituierte Dihydropyrrole	26
2.1.3	Tetrahydropyrrolizine	28
2.1.4	Monohydroxylierte Tetrahydropyridine	32
2.1.5	Dihydroxylierte Tetrahydropyridine	35
2.2	Thiosubstitution in der Seitenkette	38
2.2.1	Propylendithiosubstituierte Tetrahydropyridine	38

2.3	Thio- und Hydroxysubstitution in der Seitenkette	40
2.3.1	Propylendithio- und hydroxysubstituierte Tetrahydropyridine	40
2.4	N-Substitution in der Seitenkette	43
2.4.1	Tosylamino- und arylsubstituierte Dihydropyrrole	43
2.4.2	Tosylaminosubstituierte Tetrahydropyridine	47
3	Kohlenstoff-Heteroatomaustausch in der Seitenkette: N-Heterocyclen mit einem zusätzlichen Heteroatom	49
3.1	1,4-Heterocyclen	49
3.1.1	O-Substitution: 1,4-Oxazine	49
3.1.2	S-Substitution: 1,4-Thiazine	51
3.1.3	N-Substitution: N-Tosyl-Tetrahydropyrazine	52
3.1.4	N-Substitution: Oxo-Tetrahydropyrazine	54
3.2	1,2-Heterocyclen	56
3.2.1	2,5-Dihydroisoxazole (O-N, fünfgliedrig)	56
3.2.2	5,6-Dihydro-2 <i>H</i> -[1,2]oxazine (O-N, sechsgliedrig)	57
3.2.3	1,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyridazine (N-N, sechsgliedrig)	58
3.2.4	2,5-Dihydropyridazine (N-N, sechsgliedrig)	61
3.2.5	1,2,5,6-Tetrahydropyridazine (N-N, sechsgliedrig)	62
4	Aromaten-anellierte Heterocyclen	64
4.1	1,4-Dihydrochinoline	64
4.1.1	4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit primärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)	64
4.1.2	4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit sekundärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)	66
4.1.3	1,4-Dihydrochinoline (Startpyridin ohne Hydroxyfunktion)	67
4.2	1,2-Dihydroisochinoline	69
4.3	Indole	71
5	4-Substituierte Isochinoline als Startverbindungen: 3-Arylsubstituierte Tetrahydropyridine	72

C	Theoretischer Teil: Biochemie	77
1	Primärscreening auf Zytotoxizität	77
1.1	Prinzip des Kristallviolett-Assays	77
1.2	Ergebnisse und Diskussion	79
D	Zusammenfassung	89
E	Experimenteller Teil	95
1	Spektroskopische und analytische Methoden, Allgemeines	95
2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	96
3	Synthesevorschriften und analytische Daten	99
3.1	Machbarkeitsstudie	99
3.1.1	Machbarkeitsstudie, Untersuchungen zur Kettenlänge	99
3.1.2	Ringschluß über eine primäre Aminogruppe in der Seitenkette	113
3.1.3	<i>N</i> -Arylsubstitution	117
3.2	Heteroatomsubstitution in der Edukt-Seitenkette	122
3.2.1	Monohydroxylierte Dihydropyrrole	122
3.2.2	Hydroxy- und arylsubstituierte Dihydropyrrole	127
3.2.3	Tetrahydropyrrolizine	132
3.2.4	Monohydroxylierte Tetrahydropyridine	140
3.2.5	Dihydroxylierte Tetrahydropyridine	144
3.2.6	Propylendithiosubstituierte Tetrahydropyridine	148
3.2.7	Propylendithio- und hydroxysubstituierte Tetrahydropyridine	155
3.2.8	Tosylamino- und arylsubstituierte Dihydropyrrole	159
3.2.9	Tosylaminosubstituierte Tetrahydropyridine	166
3.3	Kohlenstoff-Heteroatomaustausch in der Seitenkette	170
3.3.1	O-Substitution: 1,4-Oxazine	170
3.3.2	S-Substitution: 1,4-Thiazine	176

3.3.3	<i>N</i> -Substitution: <i>N</i> -Tosyl-Tetrahydropyrazine	180
3.3.4	<i>N</i> -Substitution: Oxo-Tetrahydropyrazine	186
3.3.5	2,5-Dihydroisoxazole (O-N, fünfgliedrig)	189
3.3.6	5,6-Dihydro-2 <i>H</i> -[1,2]oxazine (O-N, sechsgliedrig)	192
3.3.7	1,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyridazine (N-N, sechsgliedrig)	196
3.3.8	2,5-Dihydropyridazine (N-N, sechsgliedrig)	200
3.3.9	1,2,5,6-Tetrahydro-pyridazine (N-N, sechsgliedrig)	202
3.4	Aromaten-anellierte Heterocyclen	205
3.4.1	4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit primärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)	205
3.4.2	4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit sekundärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)	210
3.4.3	1,4-Dihydrochinoline (Startpyridin ohne Hydroxyfunktion)	214
3.4.4	1,2-Dihydroisochinoline	219
3.4.5	Indole	223
3.5	4-Substituierte Isochinoline als Startverbindungen:	
	3-Arylsubstituierte Tetrahydropyridine	226
4	Bestimmung der Zytotoxizität	233
4.1	Geräte und Materialien	233
4.2	Reagenzien	233
4.3	Zelllinien	234
4.4	Zytostatikum	234
4.5	Kultivierung der Zellen	234
4.6	Zytotoxizitätstest	235
F	Anhang	237
1	Abkürzungsverzeichnis	237
2	Literaturverzeichnis	240

A Einleitung

1 Einleitung, Allgemeines zu nucleophilen Ringöffnungsreaktionen von Pyridinen

Pyridin weist durch die relativ hohe Elektronegativität des *N*-Atoms eine im Vergleich zu Benzen herabgesetzte Elektronendichte (Elektronenmangelaromat) auf, was die geringe Reaktivität gegenüber Elektrophilen erklärt (vgl. Lit.¹). Jedoch sind nucleophile Substitutionen verhältnismäßig leicht möglich. Insbesondere elektronenziehende Substituenten am Stickstoff aktivieren den Pyridinring für nucleophile Ringöffnungsreaktionen. Hier sind die klassischen Ringöffnungsvarianten nach *Baumgarten*, *König* und *Zincke* zu nennen (siehe **Abb. 1**, vgl. Lit.² und dort zitierte Literatur).

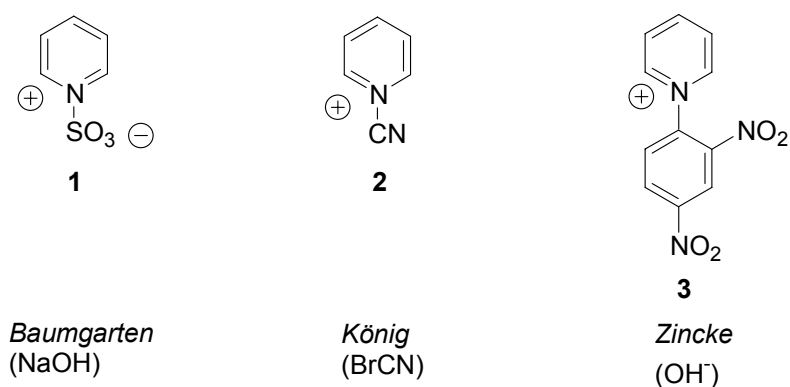


Abb. 1: Klassische Ringöffnungsmethoden bei Pyridinen

So besitzt beispielsweise die als *Zincke-König*-Spaltung (siehe **Abb. 2**, vgl. Lit.³) bekannte Reaktion, bei der ein Pyridinderivat durch Umsetzung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol **4** in ein 1-(2,4-Dinitrophenyl)pyridiniumsalz (= *Zincke*-Salz **7**) überführt und anschließend im Alkalischen nucleophil von einem Hydroxidion angegriffen wird, Bedeutung in der pharmazeutischen Analytik und findet auch im Arzneibuch Anwendung (vgl. Lit.⁴). Eine ähnliche Reaktion ist die Umsetzung

von Pyridin mit Bromcyan und Anilin als Nucleophil. Jeweils entstehen intensiv gefärbte Verbindungen, die Polymethinfarbstoffe vom Typ des Azaoxanols **10** darstellen. Die Ringöffnungsprodukte können bis zum Glutaconaldehyd (**11**, **11a**) hydrolysiert werden.

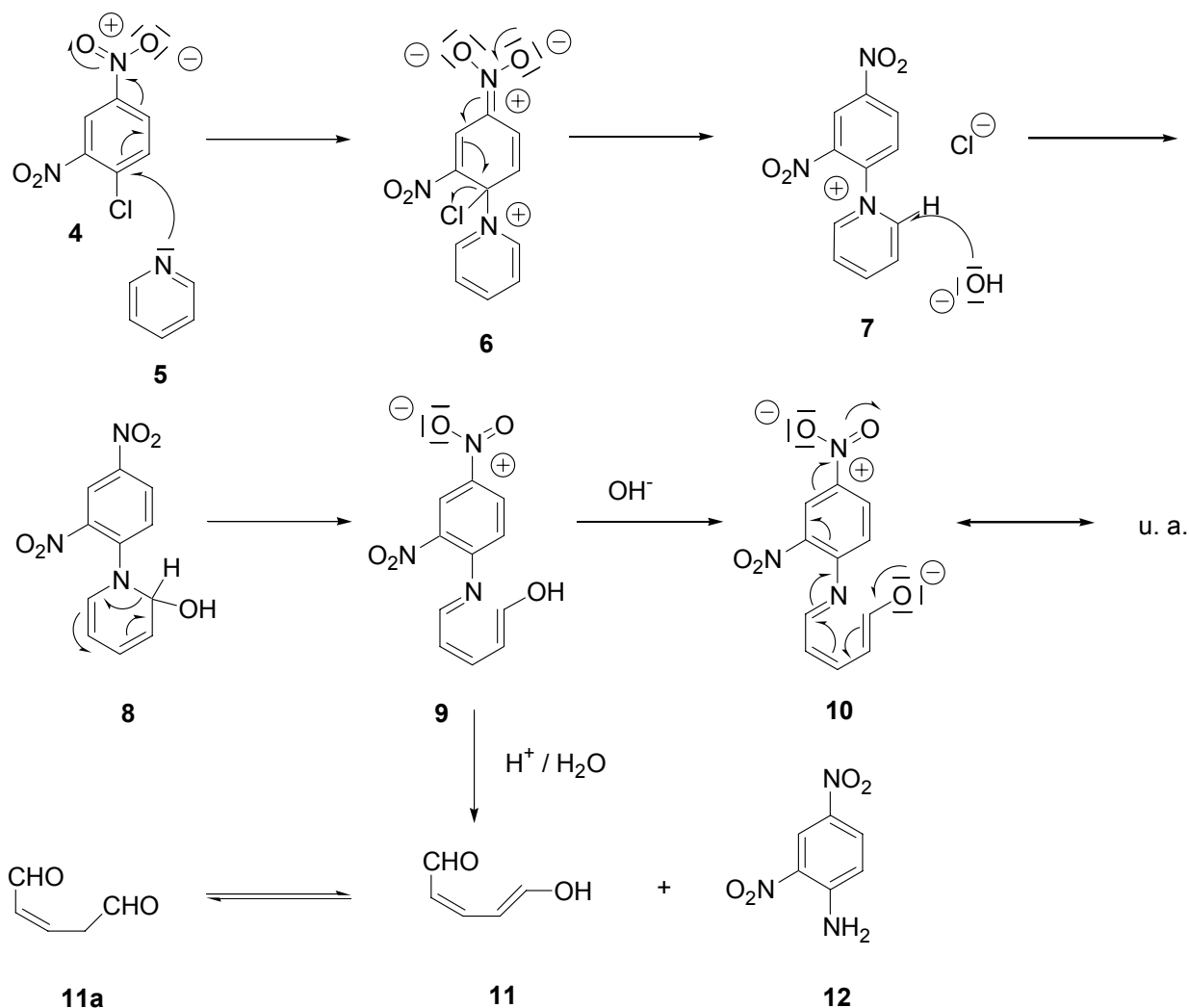


Abb. 2: Zincke-König-Spaltung

Weiterhin besitzt die *Zincke*-Reaktion Bedeutung für die Synthese von Pyridiniumsalzen, vor allem wenn diese nicht über die klassischen *N*-Alkylierungen zugänglich sind, wie dies beispielweise bei der asymmetrischen Synthese von Naturstoffen oft der Fall ist. (vgl. Lit.⁵). Die Reaktion eines primärenamins mit einem *Zincke*-Salz unter Austausch des Pyridinstickstoffs gegen den Aminstickstoff und Freisetzung von 2,4-Dinitroanilin ist im folgenden stark vereinfachten Schema **Abb. 3** dargestellt.

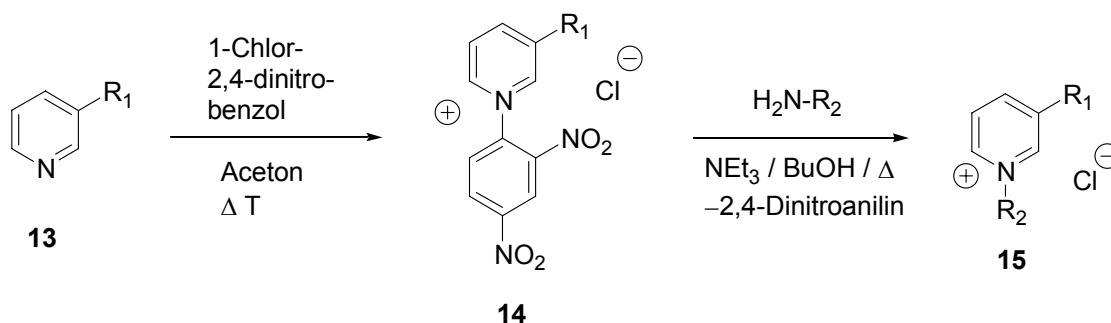


Abb. 3: Vereinfachte Darstellung der *Zincke*-Reaktion (vgl. Lit.^{6,7})

Von präparativem Interesse ist auch der *Zincke*-Aldehyd (siehe **Abb. 4**, vgl. Lit.⁸), der über die Zwischenstufe des *Königschen Salzes* bei der nucleophilen Ringöffnung eines *N*-2,4-Dinitrophenylpyridiniumsalzes **16** durch ein sekundäres Amin gebildet wird. Dieser ist Ausgangspunkt für eine elegante Azulen-Synthese nach *König* und *Hafner* (siehe **Abb. 5**, vgl. Lit.⁹).

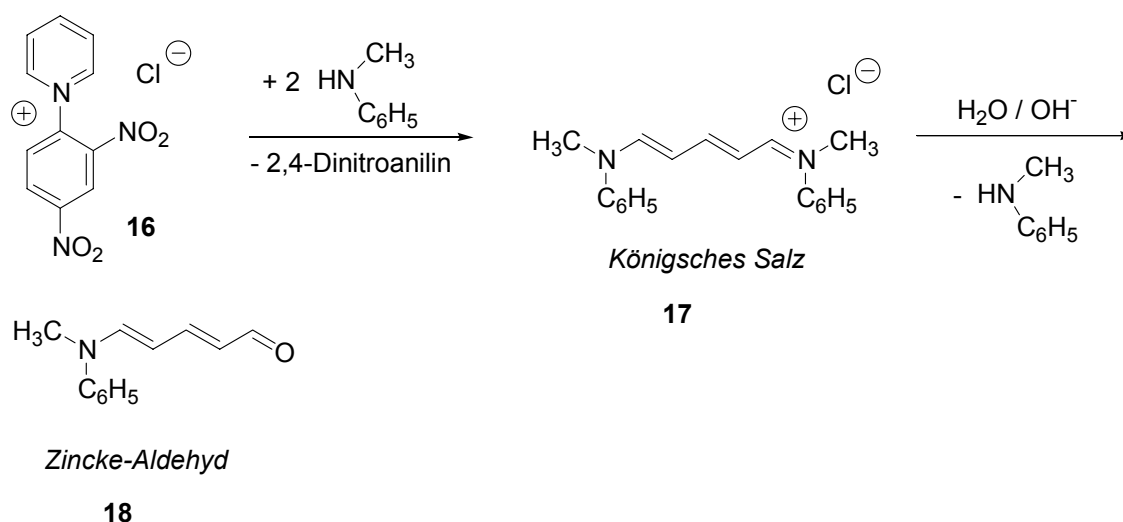


Abb. 4: Bildung des *Zincke*-Aldehyds

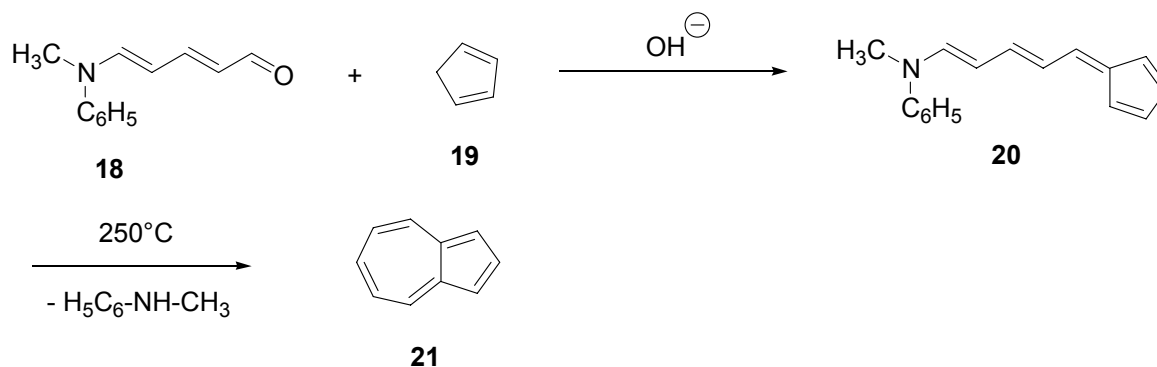
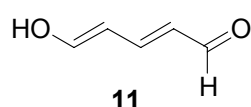
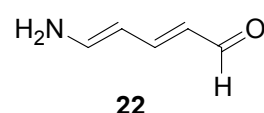


Abb. 5: Azulensynthese nach *Hafner*

Weiterhin sind der Glutaconaldehyd als Hydrolyseprodukt des *Königschen* Salzes und das 5-Amino-2,4-pentadienal als Stammverbindung des *Zincke*-Aldehyds und ihre Derivate von Interesse. Beide sind von Bedeutung für die präparative Chemie. So werden beispielsweise Glutaconaldehyd-Derivate neben einer Vielzahl weiterer Einsatzgebiete für die Synthese von ^{15}N -markiertem Pyridin und von halogenidsubstituierten Pyridinderivaten eingesetzt. 5-Amino-2,4-pentadienale werden hauptsächlich mit aktiven Methylengruppen umgesetzt und dienen als Intermediate zur Herstellung höherer Homologer von Cyanin- und Merocyaninfarbstoffen (vgl. Lit.¹⁰). Auch die Struktur, Spektren, Art der Bindungen und die Elektronenverteilung sind Thema intensiver Untersuchungen (vgl. Lit.² und dort zit. Lit.).



Glutaconaldehyd



5-Amino-2,4-pentadienal

2 Intramolekulare Anwendung der *N*-2,4-dinitrophenyl-aktivierten Ringöffnungsreaktion von Pyridinen

Nachdem im vorherigen Abschnitt schon kurz auf die Reaktion eines *N*-(2,4-Dinitrophenyl)pyridiniumsalzes mit primären und sekundären Aminen eingegangen wurde, soll im folgenden der Mechanismus der *Zincke*-Reaktion (vgl. **Abb. 6**) etwas detaillierter dargestellt werden. Hierbei greift das primäre Amin in Position 2 / 6 des Pyridins an und führt über die Ringöffnung zur Bildung von Dianil-Salzen, die intensiv rot gefärbt sind. Anschließend erfolgt nach der Freisetzung von Dinitroanilin ein Wiederverschluß des Ringes und als Produkt entsteht ein Pyridiniumsalz **15**, bei dem der Dinitrophenylsubstituent am Stickstoffatom gegen einen anderen Rest ausgetauscht wurde.

Bei der Reaktion von *Zincke*-Salzen mit sekundären Aminen erfolgt, wie schon in **Abb. 4** dargestellt wurde, die Bildung von Pentamethinsalzen und ein Wiederverschluß des Ringes findet nicht statt.

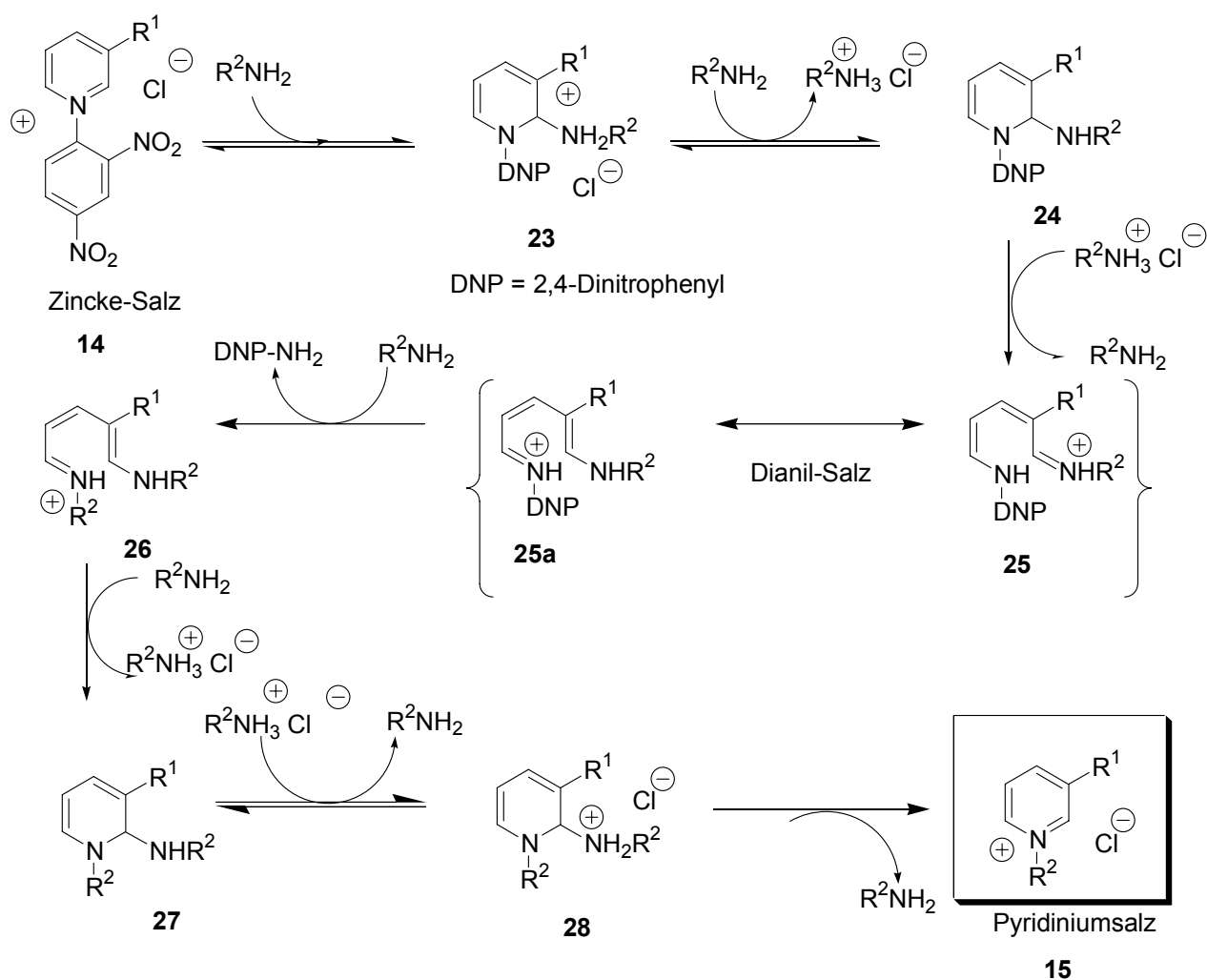


Abb. 6: Mechanismus der Zincke-Reaktion

Nun ist es auch denkbar, daß kein externes (intermolekulares) Amin angreift, sondern ein internes, das heißt ein über eine Alkylkette an den Pyridinring gekoppeltes Amin. Diese Variante der Zincke-Reaktion wurde von *Kaiser et al.* zur Synthese von dimeren oder oligomeren Pyridinium-Makrocyclen (**Abb. 7**), die in marinen Schwämmen vorkommen, eingesetzt (vgl. Lit.^{63, 85, 76}).

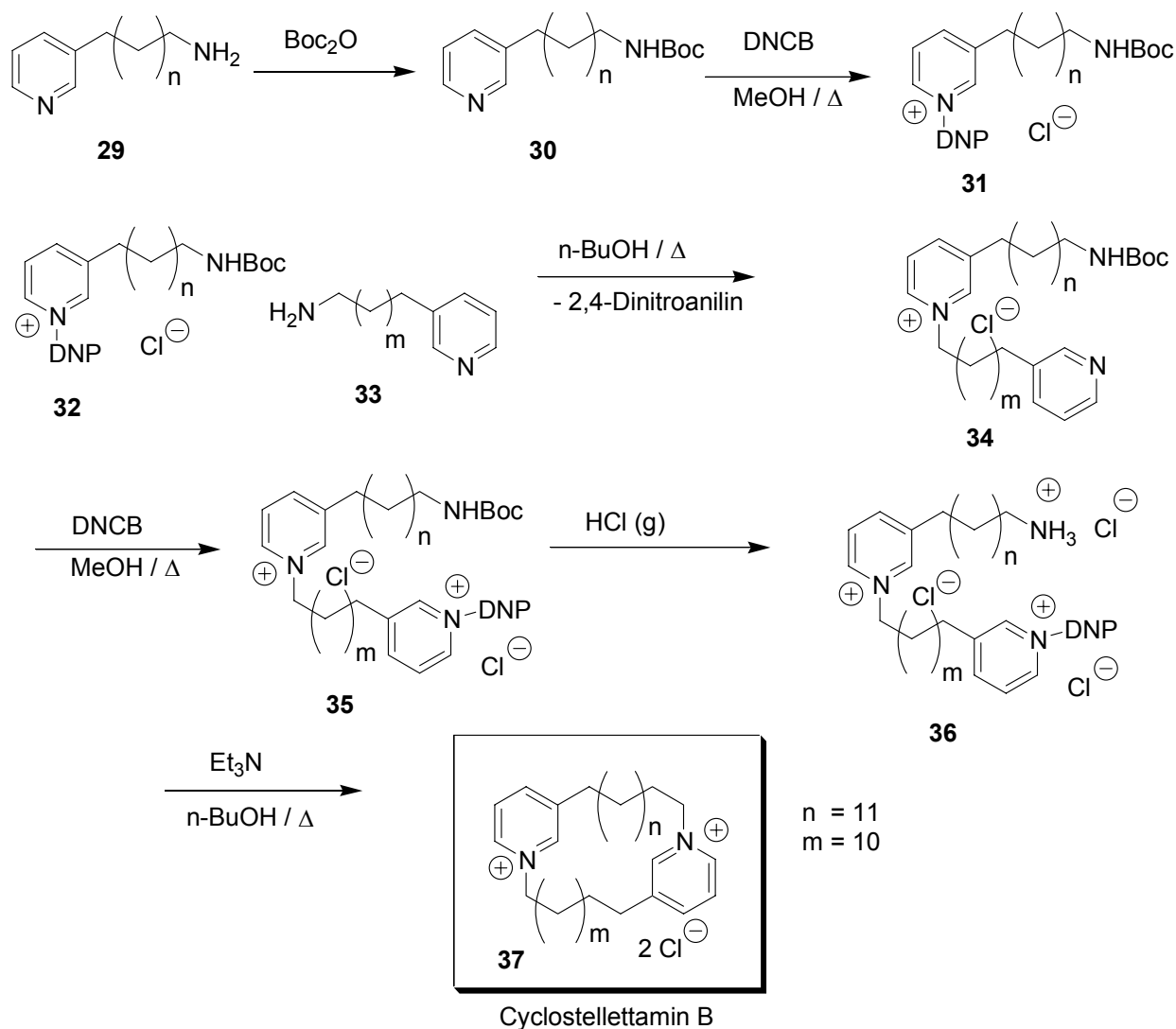


Abb. 7: Anwendung der intramolekularen Variante der *Zincke*-Reaktion bei der Synthese von Cyclostelllettamin B

Durch eine relativ kurze Seitenkette in Position 3 ließe sich ein Angriff an Position 2 des Pyridingrundkörpers sicherstellen. Außerdem würde man durch Einsatz eines sekundären Amins einer Recyclisierung, wie sie bei der eigentlichen *Zincke*-Reaktion stattfindet (vgl. **Abb. 6**), vorbeugen. Auf diese Weise sollte die Synthese von *N*-Heterocyclen möglich sein (vgl. **Abb. 8**). Bevor wir dieses Konzept experimentell überprüfen, verschafften wir uns einen Literaturüberblick. Dabei fanden wir lediglich einen Artikel, bei dem bisher eine intramolekulare indirekte Variante der 2,4-dinitrophenyl-aktivierten Ringöffnungsreaktion eingesetzt wurde.

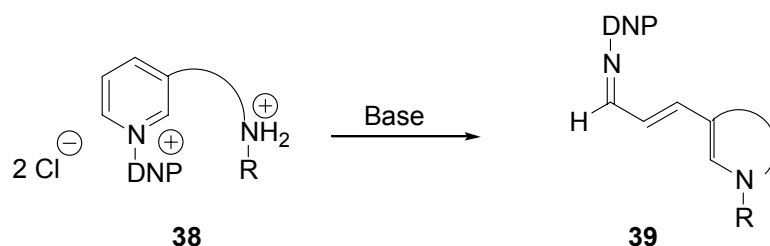


Abb. 8: Anwendung der intramolekularen Variante der 2,4-dinitrophenyl-aktivierten Ringöffnungsreaktion zur Synthese von *N*-Heterocyclen
DNP = 2,4-Dinitrophenyl

Dreiding et al. (siehe **Abb. 9**, vgl. Lit.¹¹) setzten bei der Synthese des Betenamins, eines Rübenfarbstoffs, ein 4-substituiertes Pyridinderivat, das 4-Ethylamino-pyridin ein. Die primäre Aminogruppe wurde als *tert*-Butoxycarbat geschützt und anschließend wurde durch Umsetzung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol ins *Zincke*-Salz **42** überführt. Nucleophiler Angriff des sekundären Amins Indolin **43** führte zu einer Ringöffnung mit nachfolgender Verdrängung von Dinitroanilin durch ein zweites Molekül Indolin und lieferte als Zwischenprodukt ein violettes 1,7-Diazaheptamethinium-Salz **44**.

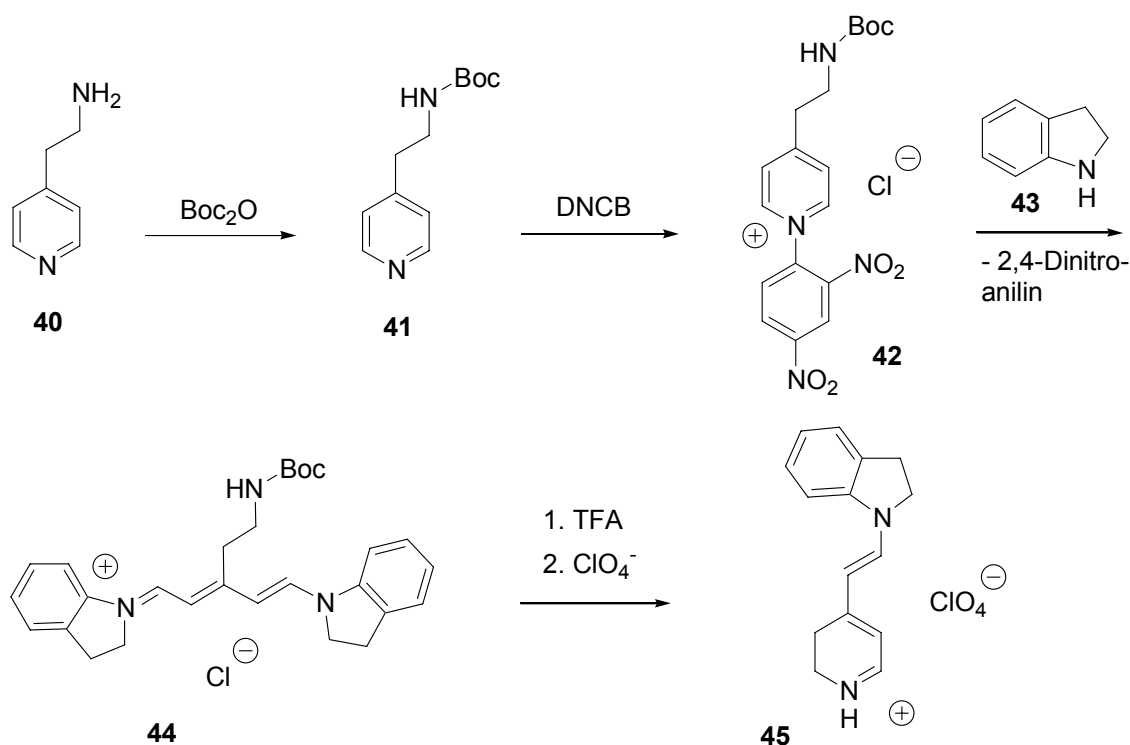


Abb. 9: Indirekte intramolekulare Variante der 2,4-dinitrophenyl-aktivierten Ringöffnungsreaktion nach *Dreiding et al.* (vgl. Lit.¹¹)

Im nächsten Schritt wurde durch Versetzen mit Trifluoressigsäurelösung die Boc-Schutzgruppe entfernt. Die nun vorliegende primäre Aminogruppe in der Seitenkette verdrängte durch

intramolekularen Basenaustausch einen der beiden Indolinreste, was zur Bildung von Betenaminperchlorat **45** führte.

Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine indirekte intramolekulare Ringöffnungsreaktion, da der nucleophile Angriff durch ein externes Amin (hier Indolin) und nicht direkt über die Aminfunktion der Seitenkette erfolgt. Offensichtlich wurde auch von *Dreiding et al.* das Synthesepotential, das sich durch eine direkte intramolekulare Variante erschließt nicht erkannt.

3 Konzept und Zielsetzung dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll die direkte intramolekulare Variante der dinitrophenylaktivierten Ringöffnungsreaktion von 3-substituierten Pyridinen auf ihr Potential zur Heterocyclensynthese hin untersucht werden. Dazu sollen *Zincke*-Salze (siehe **Abb. 10**) durch Umsetzung mit Diethylamin in Iminiumsalze **46** überführt werden und durch methanolische KOH zu den entsprechenden semicyclischen 5-Aminopenta-2,4-dienalen **47** als Zielverbindungen hydrolysiert werden. Falls dies nicht funktionieren sollte, soll untersucht werden, ob die Primärprodukte der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion, die 2,4-Dinitroaniline **39**, faßbar sind. Diese sollten durch Umsetzung mit Triethylamin zu erhalten sein. Es ist denkbar, daß sich aus diesen durch Verdrängung des Dinitroanilins durch Diethylamin ebenfalls die semicyclischen Pentadienale gewinnen lassen.

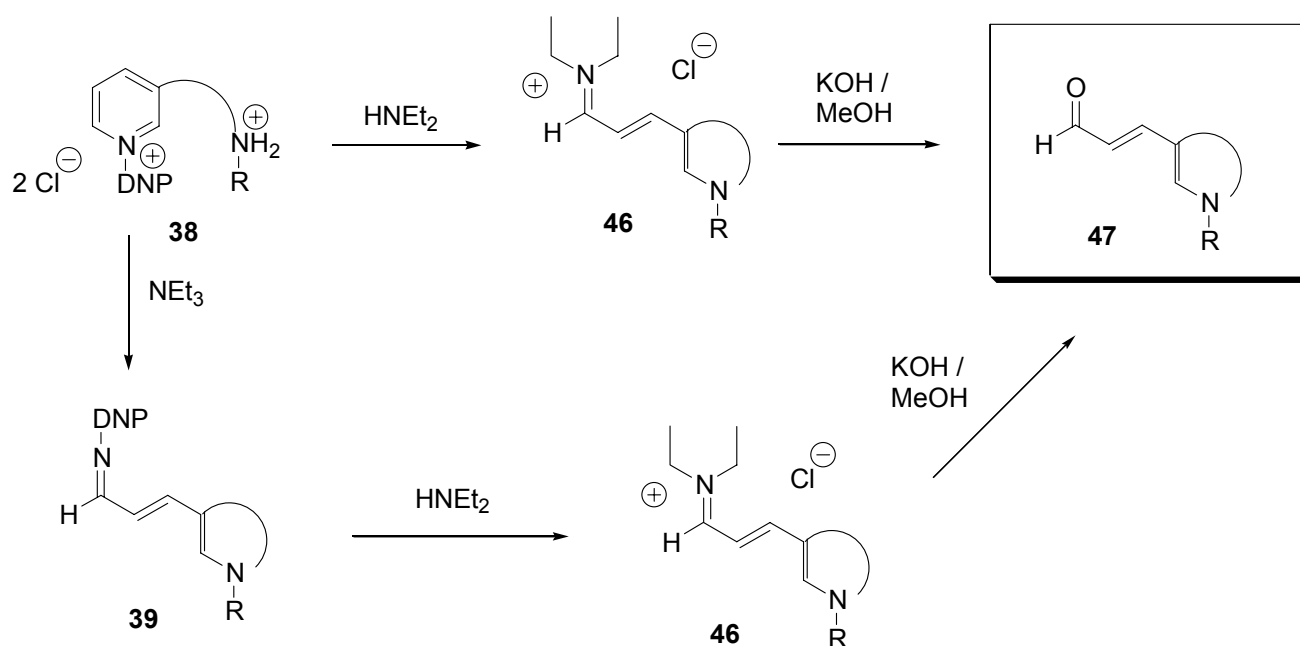
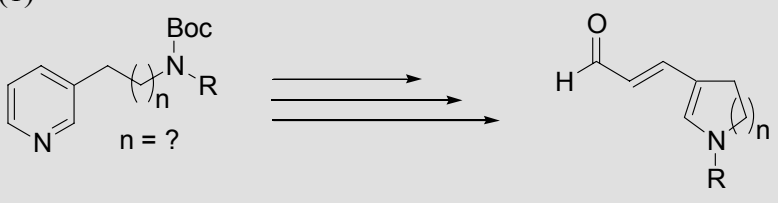
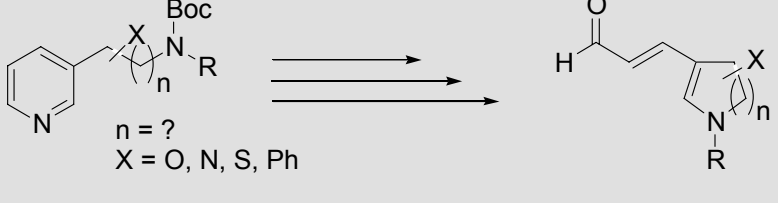


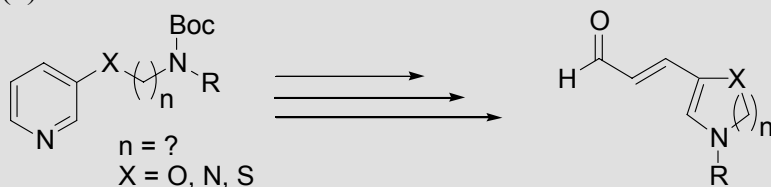
Abb. 10: Konzept dieser Arbeit

Im Einzelnen soll nun die Anwendungsbreite dieses Konzepts zur Heterocyclensynthese untersucht werden. Dabei soll auch die Zugänglichkeit der Edukte berücksichtigt werden, da dies maßgeblich den Wert einer Methode mitbestimmt. Und zwar sollen Erkenntnisse zu den folgenden Aspekten gewonnen werden (siehe auch **Abb. 11**):

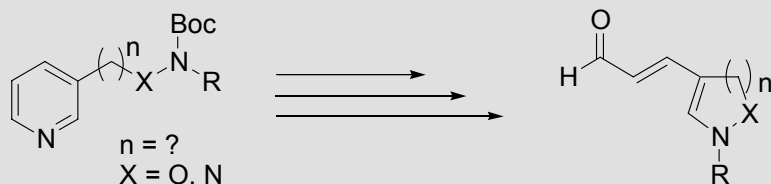
- (1) Einfluß der Kettenlänge der Alkylkette auf die Cyclisierungsreaktion (welche Ringgrößen sind zugänglich?)
- (2) Substitutionsmöglichkeiten (O, N und S-Substitution) in der Seitenkette des Startpyridins und Einfluß auf die Cyclisierungsreaktion
- (3) Kohlenstoff-Heteroatomaustausch in der Seitenkette (Einführung der Heteroatome O, N und S sowie Untersuchungen zur NO- und NN-Substitution) und Einfluß auf die Cyclisierungsreaktion
- (4) Anwendbarkeit zur Synthese von aromaten-anellierten Heterocyclen
- (5) Verwendbarkeit von Isochinolinen als Ausgangsverbindungen
- (6) erste biologische Untersuchungen (Primärscreening) auf wachstumshemmende Eigenschaften an Krebszelllinien

<i>Reaktionssequenz:</i> <i>(Startpyridin \Rightarrow Endstufe)</i>	<i>Potentielle Zielheterocyclen</i>
<p>zu (1)</p> 	<p>Dihydropyrrole, Tetrahydropyridine u.a.</p>
<p>zu (2)</p>  <p>$n = ?$ $X = O, N, S, Ph$</p>	<p>Mono- und dihydroxylierte Dihydropyrrole und Tetrahydro- pyridine, S-subst. Tetrahydro- pyridine, arylsubst. Dihydro- pyrrole, tosylaminosubst. Tetrahydropyridine u.a.</p>

zu (3)

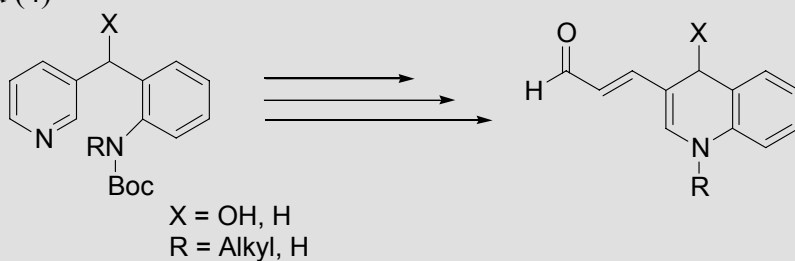


1,4-Thiazine, 1,4-Oxazine,
Tetrahydropyrazine,
Dihydropyrazine u.a.

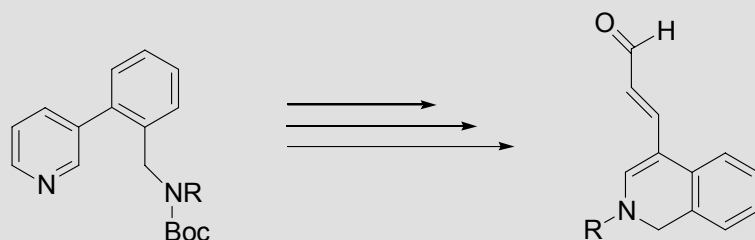


1,4-Dihydro-2H-pyridazine,
2,5-Dihydroisoxazole, 2,5-
Dihydropyridazine, 1,2,5,6-
Tetrahydro-pyridazine u.a.

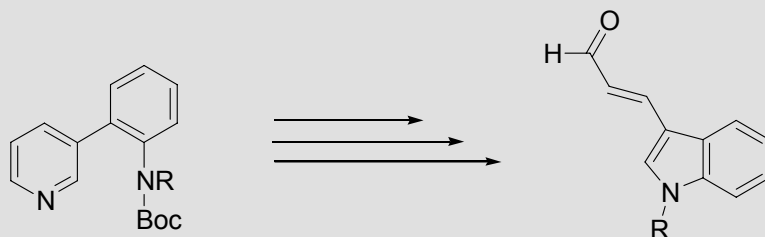
zu (4)



Chinolinderivate,
hydroxylierte Chinolinderivate

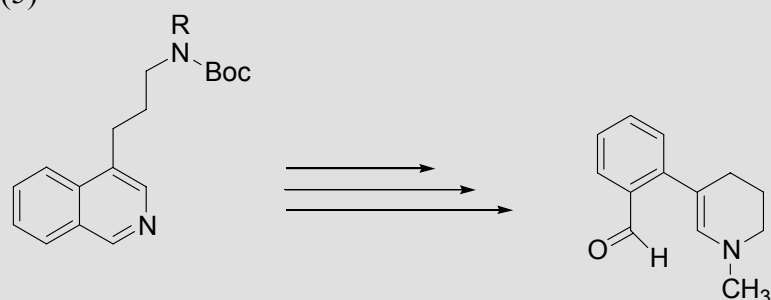


Isochinolinderivate



Indolinderivate

zu (5)



3-Arylsubstituierte
Tetrahydropyridine

Abb. 11: Potentiell zugängliche Zielheterocyclen

Unser Interesse am Punkt 6, dem Primärscreening auf Zytotoxizität, liegt darin begründet, daß im Laufe der zu untersuchenden Reaktionssequenz zwei Substanzklassen entstehen (*N*-2,4-Dinitrophenylpyridiniumsalze und semicyclische Aminopentadienale), die eine hohe Reaktivität gegenüber Bionucleophilen erwarten lassen. Andere reaktionsfähige Substanzen, wie beispielsweise Stickstofflost-Derivate, *N*-Nitrosoharnstoff-Derivate oder Platin-Komplexe werden als alkylierende Zytostatika zur Therapie maligner Tumoren eingesetzt. Deshalb sollen im Rahmen dieser Arbeit die entstehenden Verbindungen einer ersten Untersuchung auf zytotoxische Effekte unterzogen werden und geklärt werden, ob innerhalb der untersuchten Verbindungen Unterschiede in der Wirksamkeit bestehen.

B Theoretischer Teil: Synthese

1 Machbarkeitsstudie

1.1 Untersuchungen zur Kettenlänge

Unser erstes Ziel war es, den Einfluß der Kettenlänge auf die Cyclisierung zu untersuchen und Erkenntnisse darüber zu gewinnen, welche Ringgrößen der Zielheterocyclen zugänglich sind. Hierzu überführten wir die *N*-Boc-geschützten sekundären 3-(ω -Aminoalkyl)pyridine **48a-e** (siehe **Abb. 12**) mit einem bis fünf C-Atomen in der Seitenkette in die entsprechenden *Zincke*-Salze **49a-e**. Dabei gingen wir so vor, daß die Startpyridine in MeOH gelöst wurden und mit der 5-fachen molaren Menge 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB) 24 h unter Rückfluß erhitzt wurden. Die Reinigung der Salze erfolgte säulenchromatographisch mit Kieselgel und Methylenchlorid-Methanol-Gemischen, wobei die Schichtdicke des Kieselgels im Vergleich zur Chromatographie unpolarerer Verbindungen sehr gering war (siehe auch Angaben im Experimentellen Teil). Weiterhin wurde die Elution unter Gradientenbedingungen durchgeführt, wobei mit Methylenchlorid begonnen wurde und der Methanolanteil schrittweise bis auf etwa 5 % gesteigert wurde. Die Detektion der *Zincke*-Salze erfolgte unter Ausnutzung der Tatsache, daß diese sehr leicht von Nucleophilen angegriffen werden und somit schon mit Ammoniak-Dämpfen unter Ringöffnung reagieren. Dabei bilden sich intensiv gefärbte Verbindungen.

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte durch Einleiten von gasförmigem HCl unter Eiskühlung in eine Lösung des *Zincke*-Salzes in Methylenchlorid (gegenenfalls unter Zusatz von etwas Methanol um die Salze in Lösung zu bringen). Dabei bildeten sich die zweifach positiv geladenen Hydrochloride (**50a-e**) in meist quantitativen Ausbeuten. Beim Versetzen dieser Hydrochloride mit Diethylamin und 3-stündigem Rühren bei RT bildeten nur die Derivate mit zwei und drei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette (**50b** und **c**) die gewünschten Iminiumsalze (**51a** und **b**). Die anderen Derivate lieferten unübersichtliche Gemische. Bei der Beobachtung des Reaktionsverlaufes war zu sehen, daß sich die Lösung der entschützten *Zincke*-Salze bei Zugabe des

Diethylamins sofort sehr dunkel färbte und trüb wurde. Im weiteren Reaktionsverlauf klarte die Lösung auf und es entstand eine hellere meist rote Lösung. Wir vermuteten, daß dies darauf zurückzuführen sei, daß sich im Verlauf der Reaktion zuerst die Primärprodukte der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion bildeten, die dann durch Verdrängung des 2,4-Dinitroanilins durch Diethylamin in die Iminiumsalze übergingen. Dies konnte später dünnschichtchromatographisch bestätigt werden. Die Reinigung der Iminiumsalze gestaltete sich anfangs schwierig, da die Verbindungen im Gemisch mit Diethylamin-Hydrochlorid anfielen. Doch schließlich gelang es, eine geeignete Reinigungsmethode zu finden. Dazu wurden eine Lösung der Iminium-Salze in Methylenchlorid mit einem Überschuß K_2CO_3 versetzt und mehrere Stunden gerührt. Dabei wurde das Diethylamin-Hydrochlorid ins freie Amin überführt, das sich durch Trocknen an der Ölpumpe entfernen ließ. Die Iminiumsalze **51a** und **b** ließen sich im nächsten Schritt sehr leicht durch eine methanolische KOH-Lösung zu den eigentlichen Zielverbindungen, den semicyclischen 5-Aminopentadienalen **52a** und **b** hydrolysieren, die in einer Gesamtausbeute von 54 bzw. 79 % über die 4-stufige Sequenz entstanden.

Um zu untersuchen, ob bei den anderen entschützten *Zincke*-Salzen, bei denen keine Iminiumsalze gebildet wurden, wenigstens die Primärprodukte (deren 2,4-Dinitroanilinrest noch nicht verdrängt war) der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion faßbar sind, wurden die Derivate **50a-e** mit Triethylamin umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß lediglich die Derivate **50b** und **c** mit 2 und 3 Kohlenstoffatomen in der Seitenkette der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion unterliegen und die gewünschten Heterocyclen **53a** und **b** bilden. Bei diesen handelt es sich um sehr intensiv gefärbte, dunkelgrün-metallisch schimmernde kristalline Verbindungen. Bei abweichenden Kettenlängen entstanden komplexe Gemische.

Fazit:

Somit war unser erstes Ziel erreicht: wir konnten zeigen, daß die Synthese von *N*-Heterocyclen über eine dinitrophenylaktivierte Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion prinzipiell möglich war und daß die Methode auf eine Kettenlänge von 2 bis 3 C-Atomen in der Seitenkette begrenzt war. Die dadurch zugänglichen propenal-substituierten Dihydropyrrole und Tetrahydropyridine entstanden in hohen Ausbeuten.

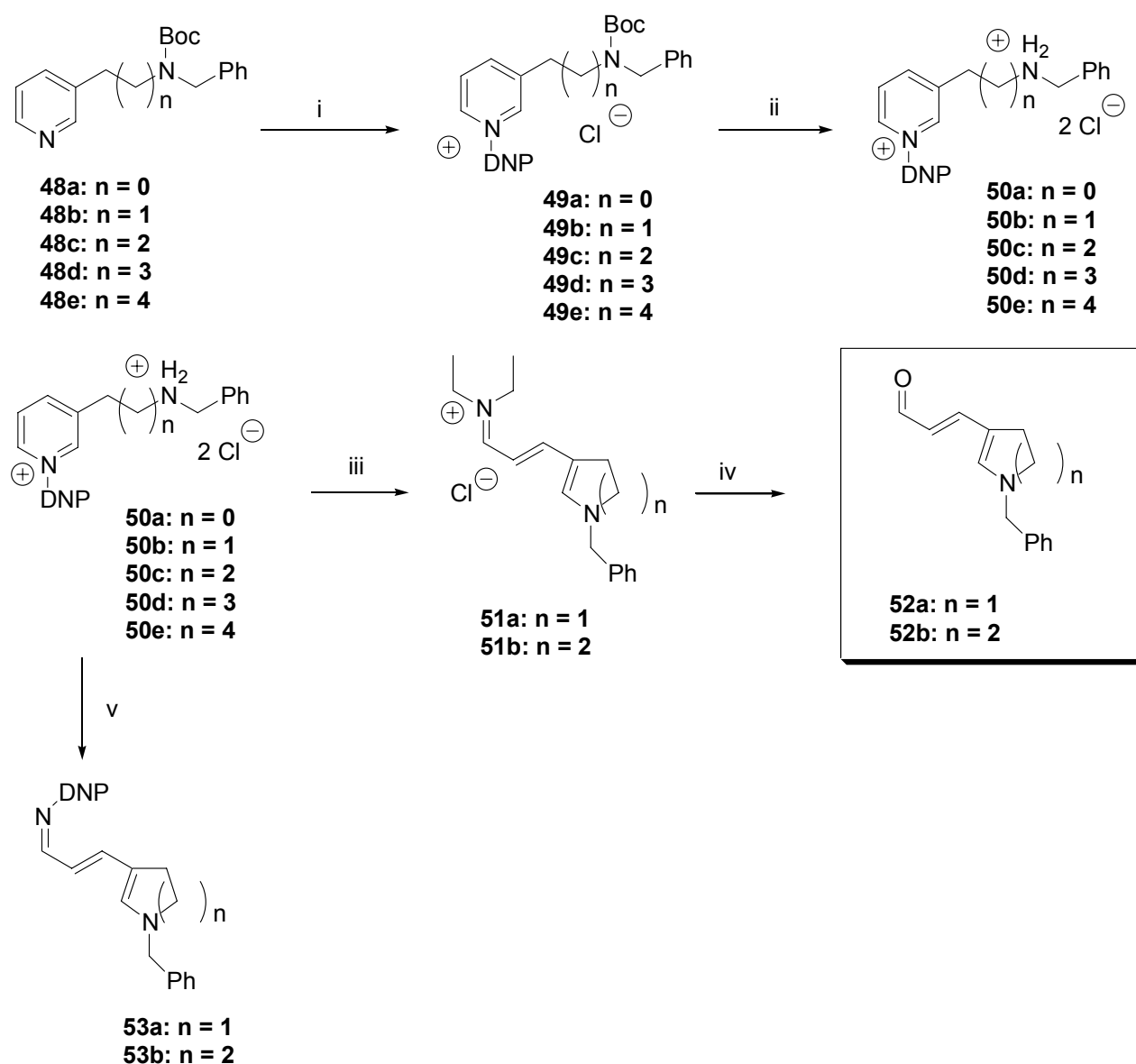


Abb. 12: Untersuchungen zur Kettenlänge; Reagentien und Reaktionsbedingungen: (i) 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol, MeOH, Reflux; (ii) CH_2Cl_2 , HCl; (iii) HNEt_2 , CH_2Cl_2 ; (iv) KOH, MeOH; (v) Et_3N , CH_2Cl_2 .

Synthese der Edukte:

Die Synthese der Edukte zur Untersuchung der beschriebenen Reaktionsequenzen verlief jeweils durch eine Überführung der entsprechenden ω -Aminoalkylpyridine **54a-e** in die Boc-geschützten, benzylierten Verbindungen **48a-e**. Dabei gingen wir so vor, daß wir die primären Amine **54a-e** mit Benzaldehyd unter *Dean-Stark*-Bedingungen in Benzol umsetzten und nachfolgend mit NaBH_4 in Methanol reduzierten (siehe Abb. 13). Das C1-Amin **54a** war käuflich erhältlich.

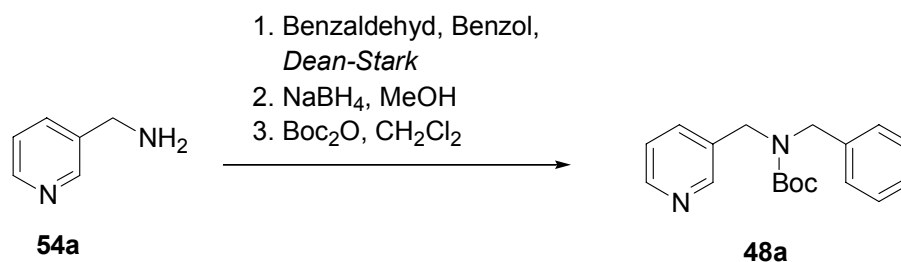


Abb. 13: Synthese der Edukte: Startpyridin **48a**

Das C2-Amin **54b** wurde ausgehend von 3-Pyridylmethanol **56** synthetisiert (siehe **Abb. 14**). Dazu wurde der Alkohol durch eine nucleophile Substitutionsreaktion mit HBr zum Alkylbromid **57** umgesetzt. Das Alkylbromid lag als Hydrobromid vor und wurde im nächsten Schritt über eine *Kolbe-Nitril-Synthese* (vgl. Lit.^{12, 13}) in 3-Pyridylacetonitril überführt. Dieses wurde durch katalytische Hydrierung mit RaNi bei 90 Atm und 50 °C zum Amin reduziert und konnte durch Zusatz von 2N-HCl als Hydrochlorid zur Kristallisation gebracht werden, wodurch es lagerungsstabil war. Nach Freisetzung der Base wurde, wie schon zuvor beschrieben, benzyliert und ins Boc-Carbamat **48b** überführt.

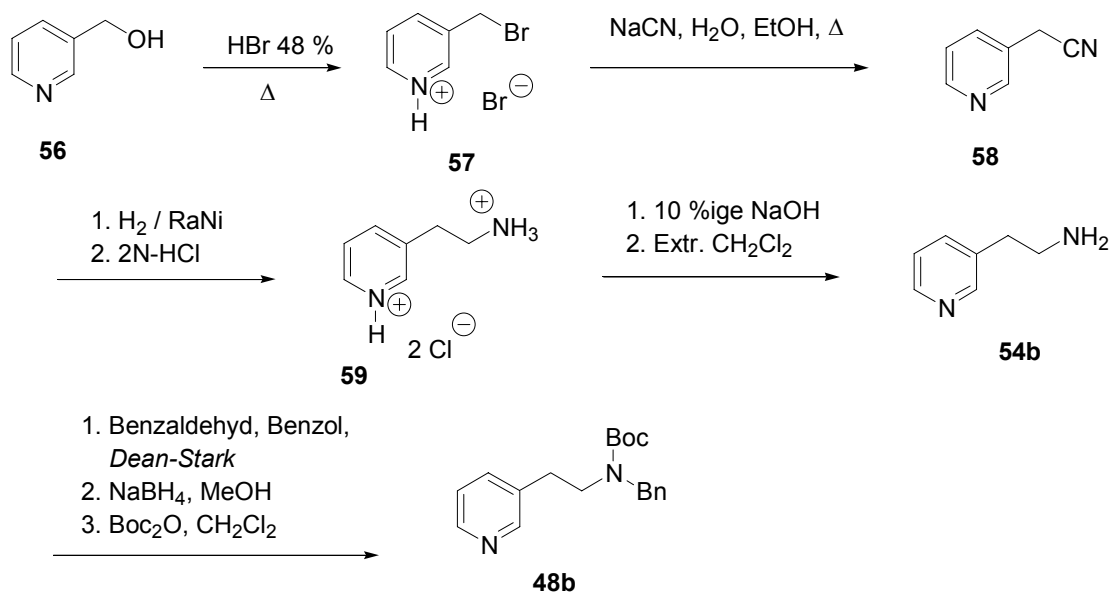
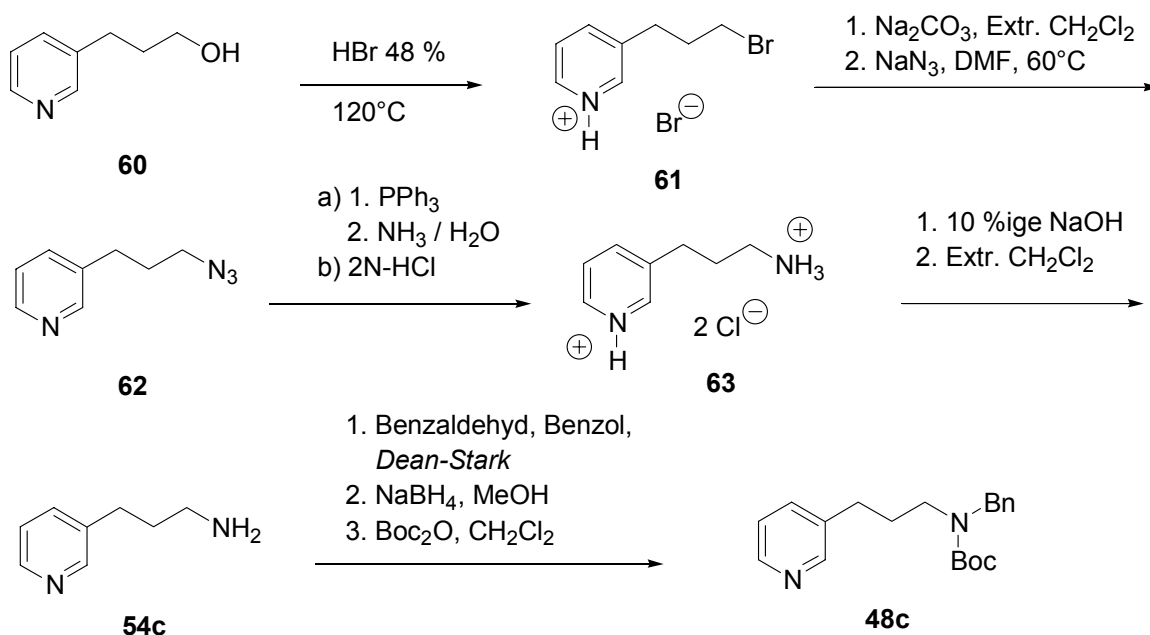
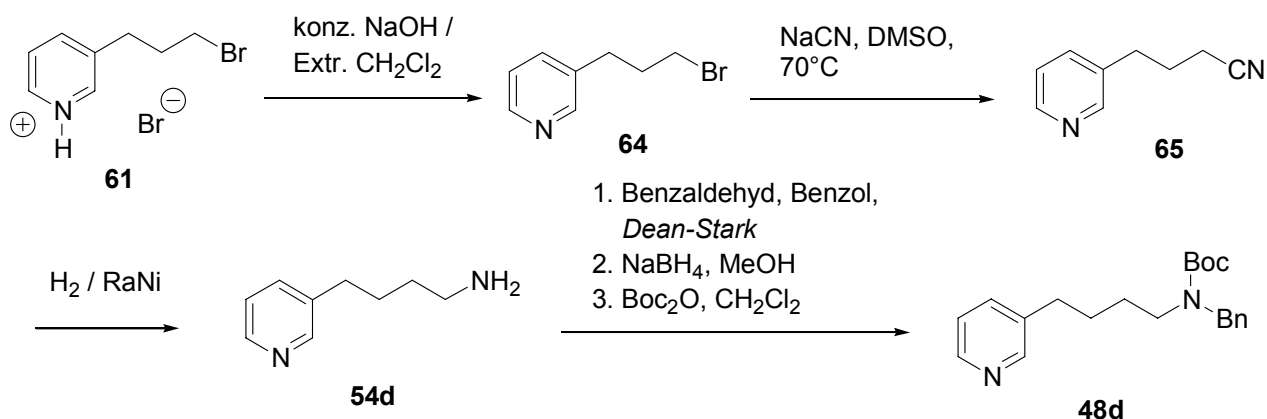


Abb. 14: Synthese der Edukte: Startpyridin **48b**

Das C3-Amin **54c** wurde auf ähnliche Weise synthetisiert. **60** (vgl. Lit.⁸⁰) wurde mit HBr ins entsprechende Alkylbromid-Hydrobromid überführt. Nach Freisetzen der Base mit Na₂CO₃-Lösung und Extraktion mit Methylenchlorid erfolgte Umsetzung ins Azid **62**. Dieses konnte mittels Triphenylphosphin /Ammoniak ins Amin überführt werden und fiel nach Behandeln mit HCl ebenfalls als kristallines Di-Hydrochlorid an. Die Umsetzung zu **48c** verlief analog zum C-2-Amin.

Abb. 15: Synthese der Edukte: Startpyridin **48c**

Das C-4-Startpyridin **48d** war zugänglich über eine *Kolbe*-Nitril-Synthese (vgl. Lit.^{12, 13}) von **64** nach Freisetzung der Base aus dem Hydrobromid mit konzentrierter NaOH und Extraktion. Das entstandene Nitril **65** wurde wiederum mittels Raney-Nickel katalytisch hydriert. Das Amin **54d** wurde unter *Dean-Stark*-Bedingungen mit Benzaldehyd umgesetzt, mit NaBH₄ reduziert und anschließend als Boc-Carbamat geschützt.

Abb. 16: Synthese der Edukte: Startpyridin **48d**

Bei der Synthese des C-5-Amins **54e** gingen wir vom 3-Picolin aus, das mittels LDA bei -78 °C unter N₂-Atmosphäre mit 1-Brom-4-chlorbutan umgesetzt wurde. Dabei bildete sich **67** mit der gewünschten C5-Kette. Das endständige Chloratom wurde in einer S_N2-Reaktion gegen ein Bromatom substituiert. Das Zwischenprodukt lag als Hydrobromid vor. Im nächsten Schritt wurde

die Base mittels Na_2CO_3 freigesetzt und das Brom wiederum in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum Azid **69** umgesetzt. Aus diesem war das C-5-Amin durch Reaktion mit Triphenylphosphin und Ammoniak zugänglich. Die Überführung ins benzylierte und Boc-geschützte **48e** verlief analog zu den vorhergehenden Edukt-Synthesen.

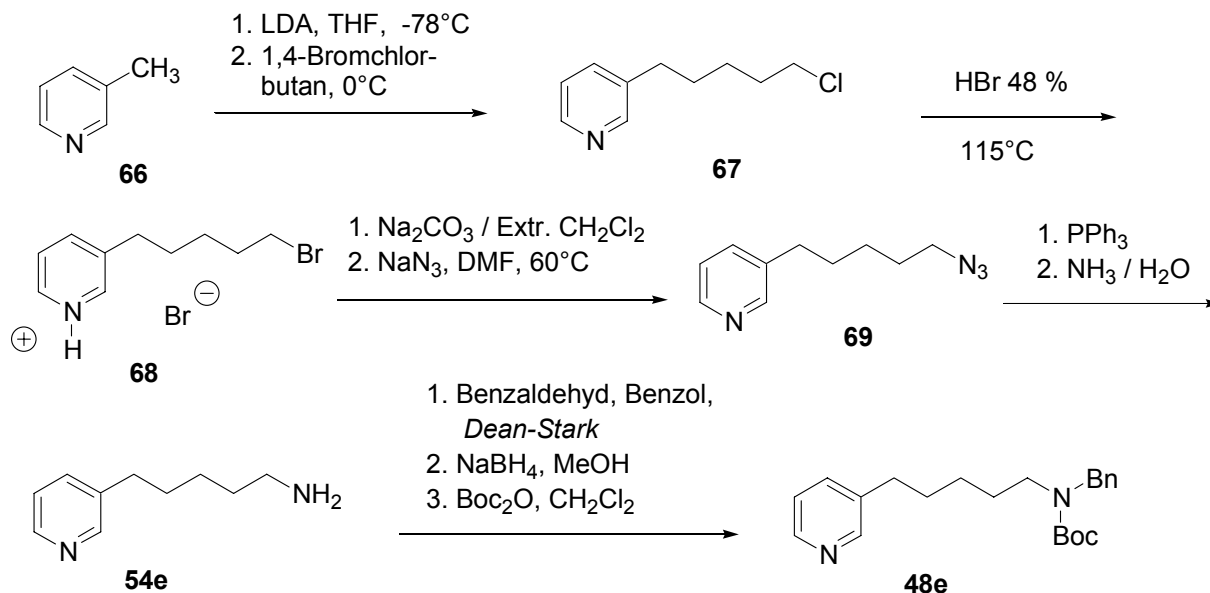


Abb. 17: Synthese der Edukte: Startpyridin **48e**

1.2 Ringschluß über eine primäre Aminogruppe in der Seitenkette

Als nächstes untersuchten wir, ob die Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion auch mit primären Aminen und nicht nur mit sekundären Aminen möglich ist. Dazu verwendeten wir das Boc-geschützte C2-Amin **70** als Startpyridin. *Zincke*-Salz-Bildung und Entschützen funktionierten problemlos. Anschließend setzten wir mit Triethylamin um, um das Primärprodukt der Cyclisierungsreaktion zu gewinnen. Dabei bildete sich ein Tautomerengemisch von **73** und **73a**, in dem **73a** der Hauptbestandteil war und zu etwa 70 % vorlag. Als nächstes sollte das Iminiumsalz **74** hergestellt werden. Wir setzten mit Diethylamin unter den regulären Bedingungen der Allgemeinen Arbeitsvorschrift um. Dabei bildete sich wiederum das Tautomer **73a**. Auch unter forcierten Bedingungen mit Chloroform als Lösungsmittel und wesentlich verlängerter Reaktionszeit (22 h) fiel das Primärprodukt der Cyclisierungsreaktion an. Erst nachdem 20 h in dem noch höher siedenden Lösungsmittel *n*-BuOH erhitzt wurde, fiel das gewünschte Iminiumsalz **74** an. Das Rohprodukt wurde, wie auch sonst üblich, zur Reinigung von überschüssigem Diethylamin-HCl in CH_2Cl_2 gelöst und mit K_2CO_3 versetzt. Im NMR-Spektrum des gereinigten Produktes stellten wir fest, daß sich unser Produkt verändert hatte. Die Signale des H-Atoms 2 des Dihydropyrrols und

sämtliche Signale der Seitenkette waren beim gereinigten Produkt gegenüber dem Rohprodukt ins Hochfeld verschoben. So kam beispielsweise das Doppeldublett des H-Atoms 2 der Seitenkette im Rohprodukt bei einer chemischen Verschiebung von 5.42 ppm, wohingegen es im gereinigten Produkt um 0.32 ppm verschoben, bei 5.10 ppm kam. Wir erklären uns dies damit, daß im Rohprodukt das positiv geladene Iminiumsals **74** vorlag und durch die Reinigungsoperation mit K_2CO_3 das freie doppelt vinyloge Amidin **74a** gebildet wurde. Auch die MS-Analyse untermauert diese These. Der Versuch einer Hydrolyse mit methanolischer KOH zum Aldehyd mißlang. Deshalb halten wir das Strukturelement einer primären Aminogruppe in der Seitenkette für ungeeignet für die Cyclisierungsreaktion und werden uns in weiteren Experimenten auf sekundäre Amine konzentrieren.

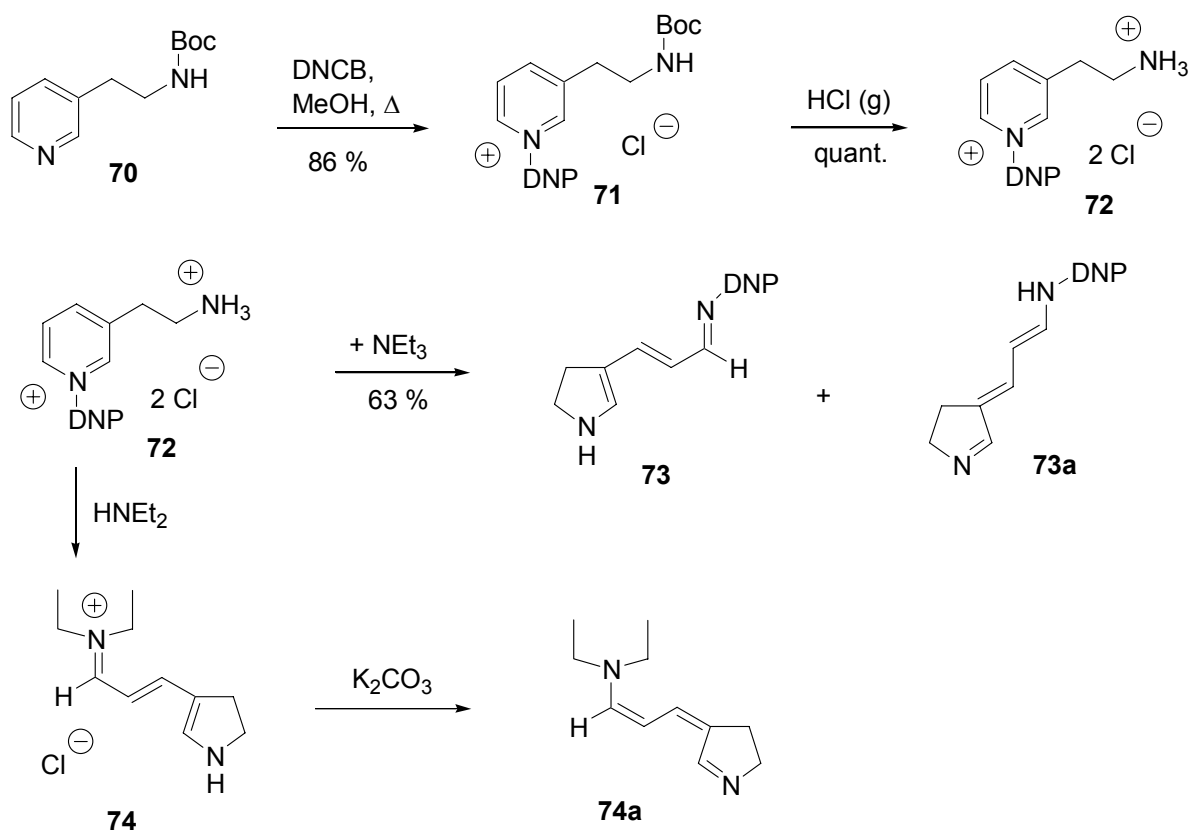


Abb. 18: Primäre Aminogruppe in der Seitenkette

Synthese des Eduktes

Zur Synthese des Eduktes verwendeten wir das bereits bei den Untersuchungen zur Kettenlänge eingesetzte C2-Amin-Hydrochlorid **59**. Aus diesem wurde mit $NaOH$ die Base freigesetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Anschließend erfolgte Überführung ins Boc-Carbamat **70**.

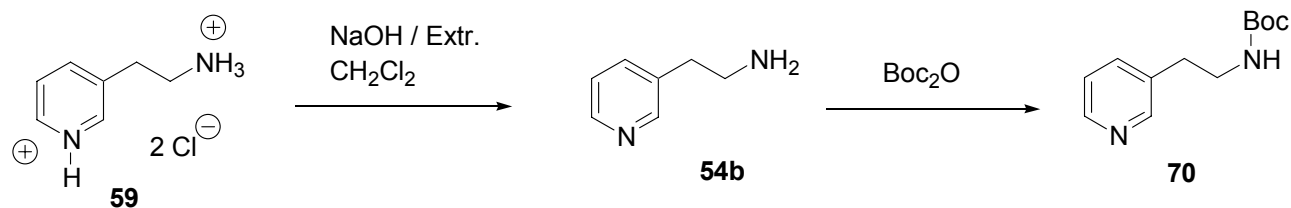


Abb. 19: Synthese des Eduktes

1.3 N-Arylsubstitution

Nachdem in den vorhergehenden Versuchen Startpyridine verwendet wurden, die am endständigen Stickstoffatom entweder benzyliert waren oder überhaupt nicht substituiert waren (primäres Amin), sollte im nächsten Experiment überprüft werden, ob auch eine direkte Arylsubstitution (ohne dazwischengeschalteter Methylengruppe) am *N*-Atom möglich ist. Dazu wurde als Startpyridin das Formamid **75** verwendet (siehe Abb. 20). Hier war abweichend vom bisherigen Schutzgruppenkonzept eine Formylschutzgruppe erforderlich, da aufgrund der beiden vorhandenen Phenylreste und der damit verbundenen sterischen Hinderung eine Überführung ins Boc-Carbat nicht möglich war. Desweiteren waren zur Abspaltung der Formylschutzgruppe drastischere Bedingungen als sonst nötig. Das geschützte *Zincke*-Salz **76** mußte 66 h unter Rückfluß in einem Gemisch aus gleichen Anteilen konz. HCl und EtOH erhitzt werden. Die Bildung des Pentamethincyanins **78** verlief ohne weitere Besonderheiten in guter Ausbeute. Erst bei der Hydrolyse zum Aldehyd wich das Reaktionsverhalten vom sonst Üblichen ab. Bei der säulenchromatographischen Reinigung und anschließenden NMR-spektroskopischen Untersuchung der Fraktionen fiel auf, daß offensichtlich zwei verschiedene Aldehyde gebildet wurden. Und zwar bildete sich neben dem erwarteten 5-Ring **79** (dem Dihydropyrrol-Derivat) auch noch ein 7-Ring **80**. Zwei Versuchsansätze mit variierenden Reaktionsbedingungen ergaben Gesamtausbeuten von 42 und 81 %. Beim ersten Ansatz wurden die Bedingungen der Allgemeinen Arbeitsvorschrift mit einer 7-minütigen Hydrolysezeit eingehalten, beim zweiten Ansatz wurde die Hydrolysezeit auf 15 h verlängert, was zur größeren Ausbeute führte. Weiterhin hatten wir den Verdacht, daß zwischen beiden Aldehyden ein Gleichgewicht besteht und eine längere Hydrolysezeit zur Anreicherung eines der Aldehyde führt. Dies konnte jedoch nicht beobachtet werden. Die Aldehyde entstanden (innerhalb der Fehlergrenzen der NMR-Spektroskopie) jeweils in einem Verhältnis von etwa 30 (7-Ring) : 70 (5-Ring). Der 5-Ring konnte nahezu sauber isoliert werden, der 7-Ring jedoch lag immer im Gemisch mit dem 5-Ring vor. Auf der Cyaninstufe war ähnliches nicht zu beobachten. Es bildete sich ausschließlich das Dihydropyrrol-Derivat **78**. Nun könnte man vermuten, die Bildung

des 7-Ring-Aldehyds sei auf die *N*-Aryl-Substitution zurückzuführen. Dies ist jedoch nicht so, wie Beispiele, die später diskutiert werden, zeigen sollen. (So kam es zum einen bei weiteren Derivaten mit *N*-Aryl-Substituenten nicht zur Bildung von 5- und 7-Ring, während bei einem anderen Startpyridin, dessen Aminfunktion in ein heterocyclisches Ringsystem eingegliedert war, wiederum beide Aldehyde entstanden.)

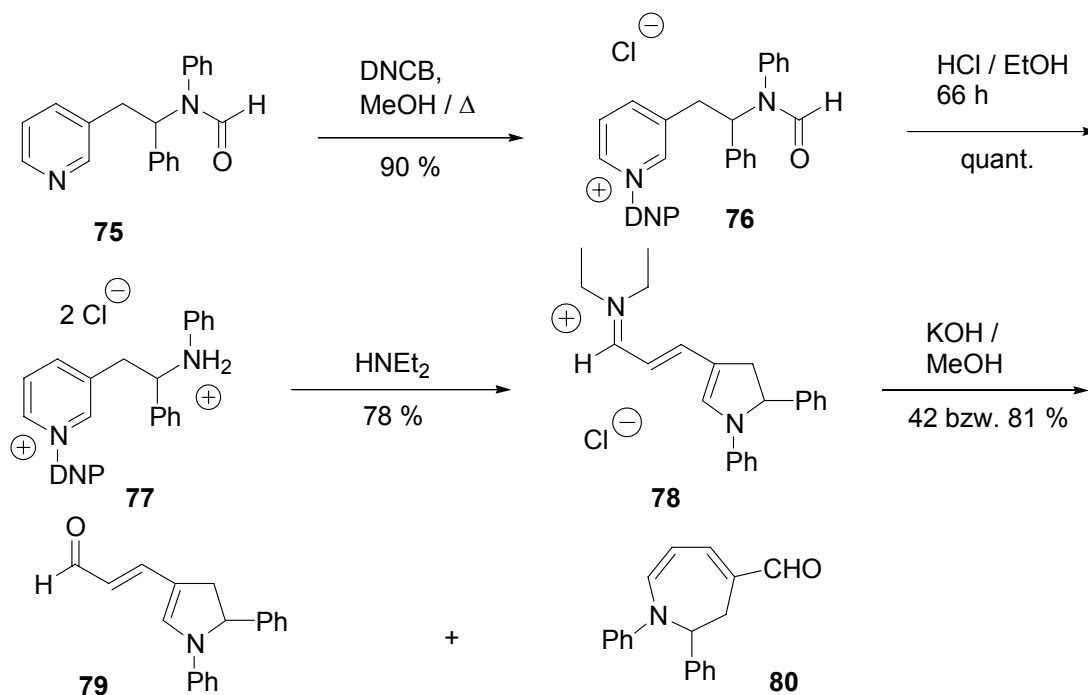


Abb. 20: *N*-Aryl-Substitution

Wir erklären uns die Bildung des 7-Rings **80** über eine Ringöffnung des 5-Ring-Aldehyds zum Glutaconaldehyd-Derivat **83**. Dabei kommt es zu einem erneuten Ringschluß zwischen distaler Aldehydfunktion und Aminfunktion. Dafür sind mehrere Mechanismen denkbar. Ein möglicher ist unten dargestellt (siehe **Abb. 21**).

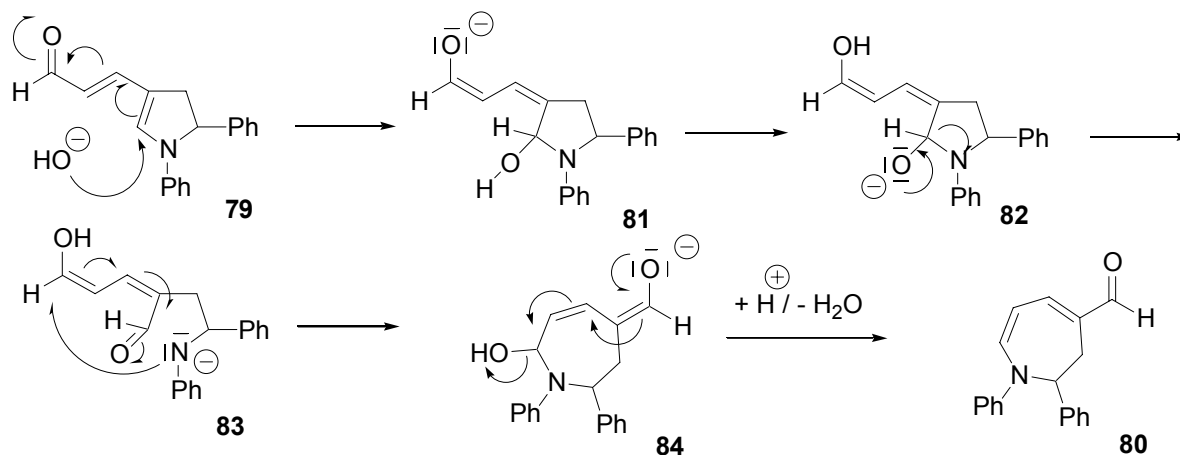


Abb. 21: Bildung des 7-Rings über den Glutaconaldehyd (ein möglicher Mechanismus)

Da das 5-Ring-Aldehyd-Proton mit dem Proton des benachbarten Kohlenstoffatoms koppelt, liegt das NMR-Signal als Dublett vor, wohingegen das Proton der 7-Ring-Aldehyd-Gruppe keinen Kopplungspartner besitzt und als Singulett erscheint (siehe **Abb. 22**).

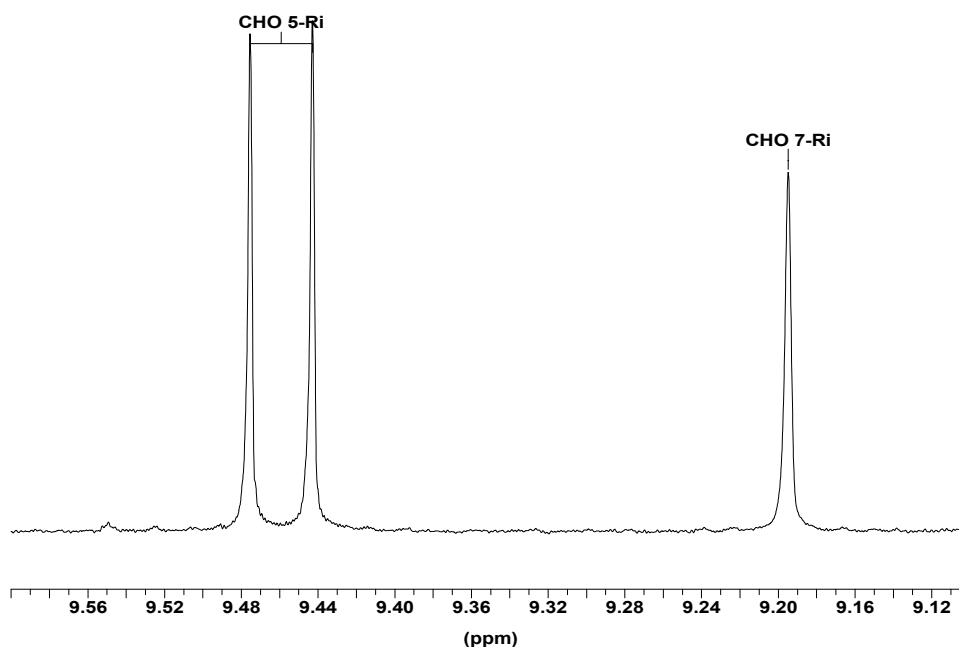


Abb. 22: NMR-Spektrum des Rohproduktes; Gemisch aus 5-Ring und 7-Ring
Vergleich der beiden Aldehyd-Protonen

NMR-Spektrum des 5-Ringes:

Im folgenden wird exemplarisch das NMR-Spektrum einer Endstufe anhand des 5-Ring-Aldehyds **79** beschrieben. Interessant ist das Kopplungsmuster des Propenal-Strukturelements. Im Tieffeld bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 9.45$ ppm erscheint das Dublett des Aldehydprotons, das mit dem H-Atom des benachbarten Kohlenstoffatoms mit einer Kopplungskonstante $J = 8.12$ Hz koppelt. Diese Kopplung ist auch beim Proton, das ans mittlere Kohlenstoffatom der Propenalkette gebunden ist, wiederzufinden. Dieses Proton erscheint als ddd bei $\delta = 5.72$ ppm und weist eine geringe Fernkopplung von 0.48 Hz auf. Gleichzeitig liegt eine Kopplung von 14.83 Hz zum H1-Atom der Kette vor. Das Proton ($=\text{CH-N}$) des Dihydropyrrols kommt bei $\delta = 7.53$ ppm als Singulett, da keine Kopplungen möglich sind. Im Aromatenbereich ist keine genaue Zuordnung möglich. Die Signale der diastereotopen Protonen der Methylengruppe (H_A und H_B) werden durch das benachbarte Proton (CH-Ph , H_X) aufgespalten und ergeben mit diesem ein ABX-System. Gleichzeitig liegt noch eine geringe Fernkopplung vor. In einem ABX-System (vgl. Lit.¹⁴) liegen zwei Protonen (H_A und H_B) vor, die sich in ihrer chemischen Verschiebung nur geringfügig

unterscheiden. Normalerweise würde man ein AB-System erwarten. Durch die Kopplung zu einem dritten Proton (H_X), das eine stark abweichende chemische Verschiebung aufweist, bildet sich ein komplexeres ABX-System aus.

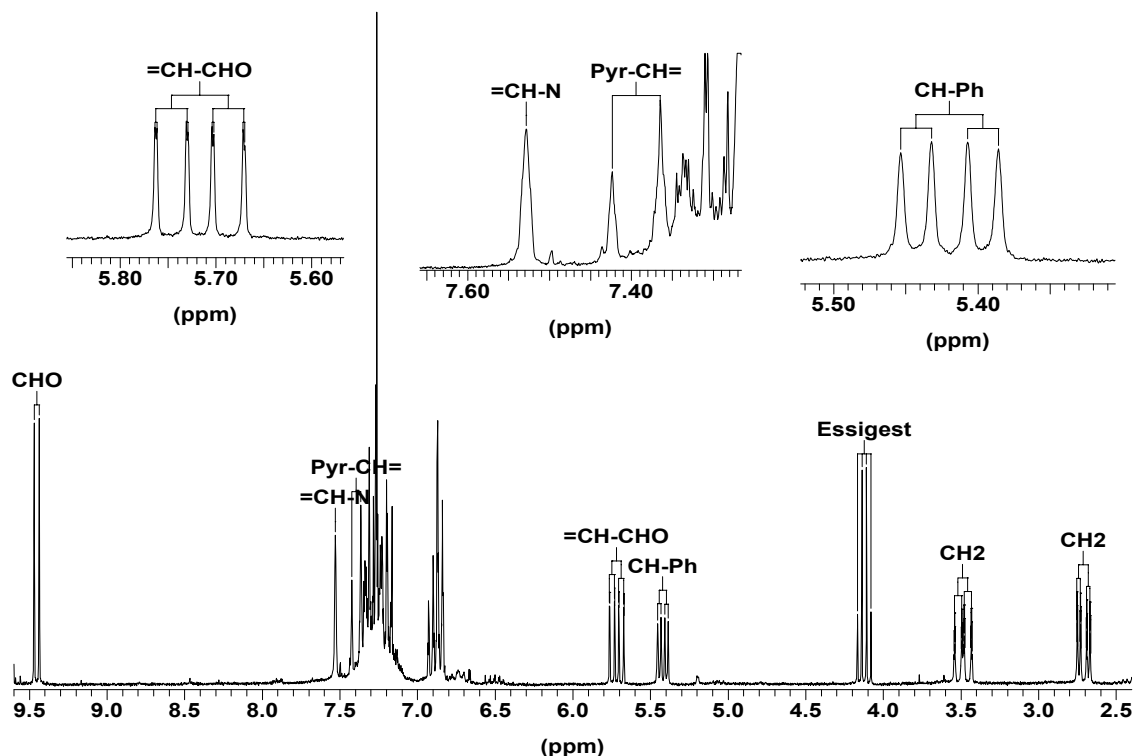


Abb. 23: NMR-Spektrum von 5-Ring-Aldehyd **79**

Proton	Chemische Verschiebung (ppm)	Kopplungskonstante J (Hz)	Multiplizität
CHO	9.45	8.12	2
=CH-N	7.53		1
Aromat (8H)	7.40 – 7.01		m
OHC-CH=CH-	7.39	14.72	2
Aromat (2H)	6.94 – 6.81		m
OHC-CH=CH-	5.72	14.83	2
		8.12	2
		0.48	2
CH-Ph (X-Teil eines ABX-Systems)	5.42	11.59 (= J_{AX})	2
		5.33 (= J_{BX})	2
-CH ₂ - (1H) (A-Teil eines ABX-Systems)	3.49	15.26 (= J_{AB})	2
		11.56 (= J_{AX})	2
		1.23	2
		1.15	2
-CH ₂ - (1H) (B-Teil eines ABX-Systems)	2.71	15.32 (= J_{AB})	2
		5.31 (= J_{BX})	2
		0.94	2
		0.94	2

Tab. 1: Zuordnung der Protonen im dargestellten Spektrum von **79**

Synthese des Eduktes

3-Picolin (3-Methylpyridin) wurde mittels LDA, erzeugt aus *n*-BuLi und Diisopropylamin, deprotoniert und mit Benzylidenanilin zu **85** umgesetzt. Abweichend vom bisherigen Schutzgruppenkonzept war es hier erforderlich, die Stickstofffunktion mittels einer Formylgruppe zu schützen. Versuche, eine Boc-Schutzgruppe einzuführen, schlugen fehl. Die Formylierung verlief durch Umsetzung mit dem gemischten Anhydrid aus Essigsäure und Ameisensäure in sehr guter Ausbeute. Die Gesamtausbeute der zweistufigen Eduktesynthese lag bei 47 %.

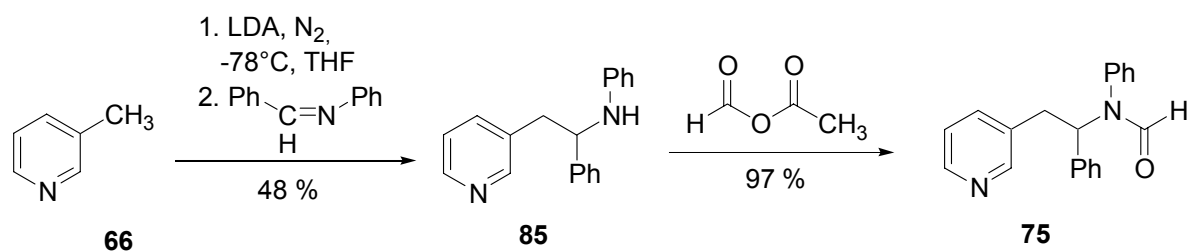


Abb. 24: Synthese des Eduktes

2 Heteroatomsubstitution in der Edukt-Seitenkette: Heteroatomsubstituierte Dihydropyrrole und Tetrahydropyridine

2.1 Hydroxysubstitution in der Seitenkette

2.1.1 Monohydroxylierte Dihydropyrrole

Nachdem die Machbarkeitsstudie gezeigt hatte, daß unsere Methode zur Synthese von Dihydropyrrolen und Tetrahydropyridinen geeignet ist und auch eine *N*-Arylsubstitution möglich ist, sollte in der nächsten Stufe die Heteroatomsubstitution in der Seitenkette untersucht werden. Wir begannen mit Untersuchungen zur Hydroxysubstitution in der Seitenkette, die zu kernhydroxylierten Dihydropyrrolen führen sollten (siehe **Abb. 25**). Unser Startpyridin war das, in der Seitenkette an Position 1 monohydroxylierte, Boc-geschützte *N*-Benzyl-Derivat **86**. Das Pyridinderivat wurde wiederum durch Umsetzung mit DNCB zum *Zincke*-Salz **87** aktiviert. Anschließend wurde mittels HCl-Gas entschützt und mit Diethylamin umgesetzt. Die Cyclisierung funktionierte ausgezeichnet und lieferte mit 79 %iger Ausbeute das Iminiumsalz **89**, das in einem weiteren Schritt zum semicyclischen Pentadienal **90** umgesetzt werden konnte. Die Gesamtausbeute der Sequenz betrug 68 %. Interessant war auch die Beobachtung, daß das semicyclische Pentadienal beim Versetzen mit Deuteriochloroform zum 1*H*-Pyrrol **91** reagierte. Offensichtlich reichten die im Deuteriochloroform vorhandenen HCl-Spuren aus, eine β -Eliminierung der OH-Gruppe zu katalysieren. In anderen Lösungsmitteln wie Deuteromethanol und Deutero-DMSO konnte die Eliminierung nicht beobachtet werden. Um unseren Verdacht zu bestätigen, lösten wir **90** in Methylenchlorid und versetzten die Lösung mit Trifluoressigsäure-Lösung. Auch hier bildete sich das 1*H*-Pyrrol-Derivat **91**.

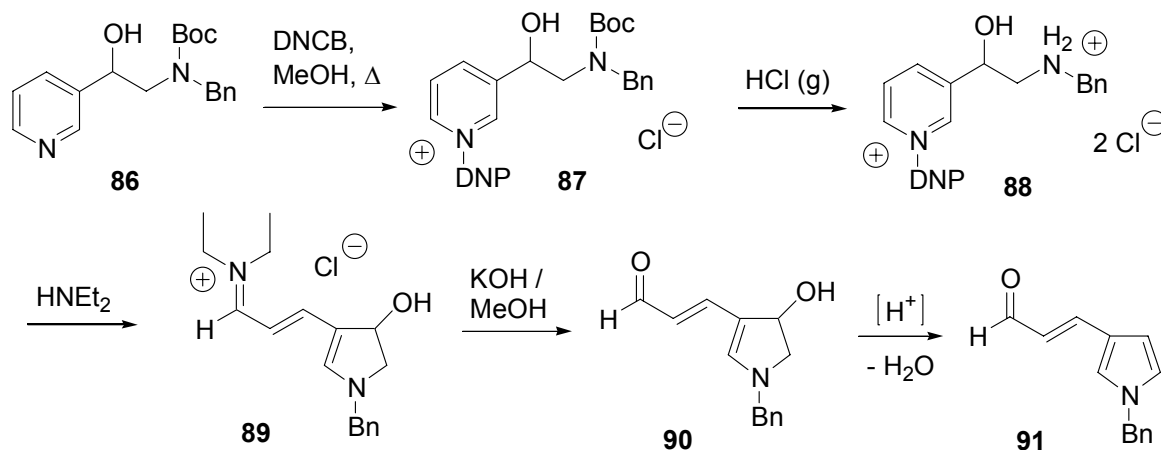
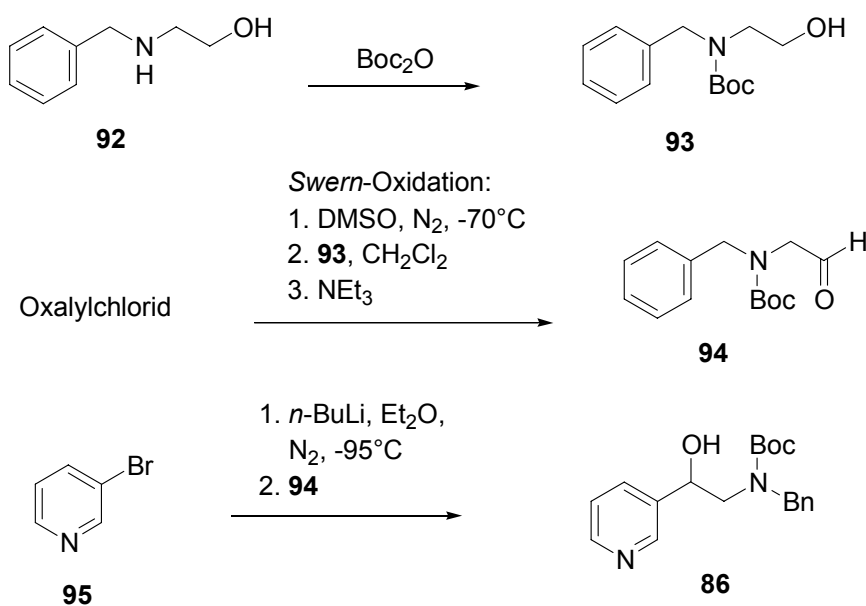


Abb. 25: Monohydroxylierte Dihydropyrrole

Synthese des Eduktes

Das Edukt **86** für die obige Reaktionssequenz war zugänglich über die Umsetzung von *N*-Benzylethanolamin, das im ersten Schritt ins Boc-Carbamat **93** überführt wurde. Der entstehende Alkohol **93** sollte im nächsten Schritt zum Aldehyd **94** oxidiert werden. Zur Oxidation von primären und sekundären Alkoholen in die entsprechenden Carbonylverbindungen verwendet man üblicherweise starke Oxidationsmittel wie Chlor und Hypochlorite oder Chromverbindungen. Da diese den Alkohol jedoch häufig bis zur Stufe der Carbonsäure oxidieren und es sich oft auch schwierig gestaltet, den Aldehyd, beispielsweise durch Destillation, aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen, verwendeten wir die Oxidation nach *Swern* als Methode der Wahl. Die *Swern*-Oxidation, die mit DMSO / Oxalylchlorid (analog Lit.^{15, 16, 92}) arbeitet, gilt als eine der mildesten und besten Methoden zur Oxidation, auch von empfindlichen Alkoholen. Durch die Anwendung der *Swern*-Oxidation läßt sich auch eine Weiteroxidation des Aldehyds zur Carbonsäure verhindern. Lediglich die Ausbeute von 51 % ließ etwas zu wünschen übrig. Im nächsten Schritt wurde der entstandene Aldehyd **94** metallorganisch zum gewünschten Eduktmolekül zur Untersuchung der Cyclisierungsreaktion umgesetzt. Hierzu wurde 3-Brompyridin mittels *n*-Butyl-Lithium bei -95°C lithiiert und mit unserem Aldehyd zum gewünschten Edukt **86** gekoppelt. Somit war das Edukt zur Untersuchung der Reaktionssequenz in nur drei Reaktionsschritten in 18 %iger Ausbeute zugänglich.

**Abb. 26:** Synthese des Eduktes

2.1.2 Hydroxy- und arylsubstituierte Dihydropyrrole

Nächstes Ziel war es, das Reaktionsverhalten von Derivaten zu untersuchen, die sowohl hydroxy- als auch aryl-substituiert waren. Als Startpyridin verwendeten wir das in Position 1 der Seitenkette OH- und in Position 2 phenylsubstituierte Derivat **96**. Das *syn*-Diastereomer des Zincke-Salzes **97** konnte durch Kristallisation des Rohproduktes aus Dichlormethan rein in 65 %iger Ausbeute erhalten werden. Mit diesem wurde die Reaktionssequenz fortgesetzt. Die weiteren Schritte der Reaktionssequenz verliefen ohne Schwierigkeiten mit guten Ausbeuten zum gewünschten kernhydroxylierten und phenylsubstituierten Dihydropyrrol **100**. Wie beim zuvor untersuchten Derivat fand auch hier auf Zusatz von Säure die Eliminierung der OH-Gruppe zum Pyrrol **101** statt. Bei der Reaktion war eine interessante Farbintensivierung der Lösung zu beobachten. Die zuvor orange-farbene Lösung färbte sich auf Zusatz der Trifluoressigsäure-Lösung schlagartig intensiv oliv-grün.

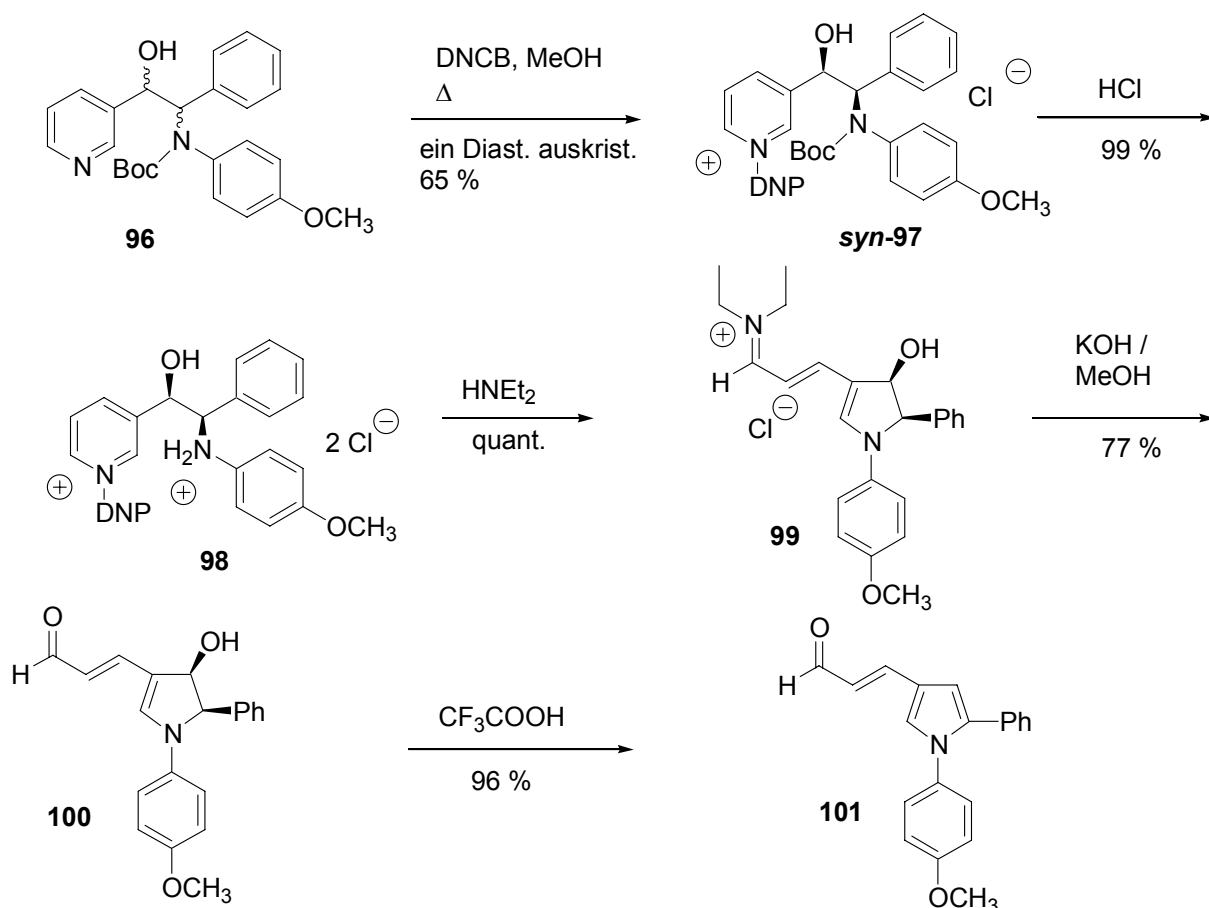


Abb. 27: Hydroxy- und arylsubstituierte Dihydropyrrole

Die Bestimmung der relativen Konfiguration verlief bei dieser Reaktionsfolge analog zur Zuordnung bei den tosylamino- und arylsubstituierten Dihydropyrrolen im Abschnitt 2.4.1 (dort ausführlich beschrieben, siehe S.44) durch ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung der Endstufe **100**. Aus der relativ großen Kopplungskonstante von 8.14 Hz zwischen H-4 und H-5 ergibt sich eine *cis*-Konfiguration für die Endverbindung. Daraus kann geschlossen werden, daß bei den ringoffenen Verbindungen eine *syn*-Konfiguration vorliegen muß.

Weiterhin ist anzumerken, daß auch hier (wie schon im Kapitel *N*-Arylsubstitution) ein aromatischer Substituent direkt ans *N*-Atom gebunden war. Es entstand hier jedoch kein Gemisch aus 5- und 7-Ring-Aldehyd, wie dies beim vorherigen *N*-Aryl-Derivat der Fall war. Offensichtlich hat die *N*-Aryl-Substitution keinen Einfluß auf die Entstehung des 7-Rings.

Synthese des Eduktes

Die Synthese des Startpyridins **96** gelang in zwei Stufen ausgehend von 4-Methoxyanilin **102**. Dieses wurde in einer Ein-Topf-Reaktion mit Benzaldehyd zum Imin umgesetzt, mit NaBH_4 reduziert und ohne weitere Reinigung der Zwischenverbindung ins Boc-Carbamat **104** überführt. **104** wurde mit *sec*-BuLi unter N_2 -Atmosphäre und bei -78°C mit Pyridin-3-carbaldehyd umgesetzt. Dabei wurde **104** zum dipolstabilisierten α -Aminocarbanion deprotoniert und addierte sich nucleophil an die Carbonylfunktion des Aldehyds. Der entstandene Alkohol konnte direkt als Startpyridin verwendet werden. Eine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses zwischen *syn*- und *anti*-Isomer war NMR-spektroskopisch nicht möglich, da die Signale beider Diastereomere nicht ausreichend getrennt waren.

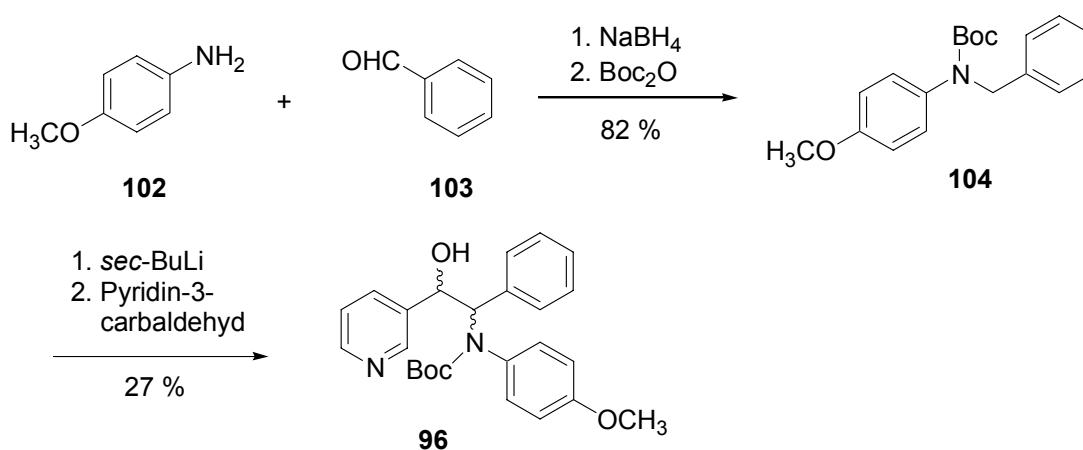


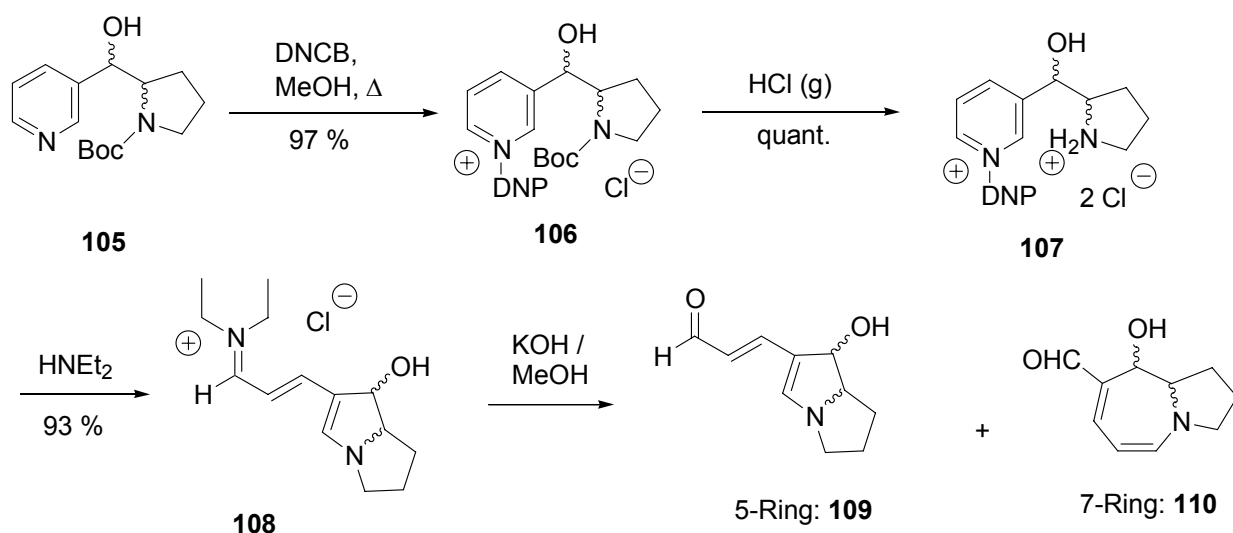
Abb. 28: Synthese des Eduktes

2.1.3 Tetrahydropyrrolizine

Als nächstes überprüfen wir, ob das Synthesekonzept auch zum Aufbau von Pyrrol-Derivaten, die Teil eines kondensierten Systems sind, geeignet ist. Wir untersuchten dies anhand eines Synthesepfades zu einem Tetrahydropyrrolizin-Derivat (siehe **Abb. 29**).

Als hierzu erforderliches Startpyridin **105** synthetisierten wir ein Boc-geschütztes Pyrrolidin, das über ein C1-Inkrement, an die 3-Position des Pyridins gebunden war. Weiterhin war in Position 1 der Seitenkette eine Hydroxyfunktion vorhanden. Das Startpyridin wurde wiederum mittels 24 stündigem Erhitzen unter Rückfluß in MeOH unter Zusatz von 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol ins *Zincke*-Salz **106** überführt. Dies gelang problemlos in nahezu quantitativer Ausbeute. Anschließend wurde durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung des Salzes die Boc-Schutzgruppe quantitativ entfernt. Auf dieser Stufe **107** konnte anhand des Signals des Protons, das ans alkoholische C-Atom gebunden (CH-OH) ist, das Verhältnis der Diastereomere festgestellt werden. Dieses betrug etwa 60 : 40. Die darauffolgende Umsetzung mit Diethylamin, die zur Cyclisierung führte, verlief nach Plan, ebenfalls in sehr guter Ausbeute. Auch beim Iminiumsalz **108** lag ein Verhältnis der Diastereomere von etwa 60 : 40 vor.

Die Hydrolyse zum Aldehyd verlief überraschend: Der Ansatz wurde, wie auch sonst üblich, nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV6) durchgeführt und mit Essigester extrahiert. Da nach der Aufarbeitung die Rohausbeute mit 53 % zu gering erschien, wurde am nächsten Tag die wäßrige Lösung vom Aufarbeiten nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nun konnten wir mehrere Beobachtungen machen. Erstens war dünnschichtchromatographisch und später auch NMR-spektroskopisch zu erkennen, daß ein Gemisch zweier Aldehyde entstanden war. Es war offensichtlich so, daß das gewünschte Tetrahydropyrrolizin-Derivat (im weiteren als 5-Ring-Aldehyd bezeichnet) **109** nur zu einem geringen Maße (etwa 6 %) entstanden war. Stattdessen hatte sich ein Tetrahydropyrrolo[1,2-a]azepin (7-Ring-Aldehyd **110**) in einer Ausbeute von etwa 70 % gebildet, der im Gemisch mit dem 5-Ring vorlag. Von beiden Verbindungen waren erwartungsgemäß Diastereomere vorhanden.

**Abb. 29:** Tetrahydropyrrolizine

Eine weitere Beobachtung war, daß bei der Extraktion mit Methylenchlorid ganz überwiegend der 7-Ring angereichert wurde (zu 96 %, vgl. **Tab. 2**) und davon nahezu ausschließlich ein Diastereomer (Diastereomer A), dem später die *trans*-Konfiguration zugeordnet werden konnte. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes konnte Diastereomer A rein gewonnen werden. Durch umfangreiche NMR-spektroskopische Experimente und durch massenspektroskopische Untersuchung ließ sich zweifelsfrei dessen Struktur aufklären. Der 5-Ring-Aldehyd lag jedoch immer im Gemisch mit dem 7-Ring vor und konnte nicht sauber isoliert werden. Die Entstehung des 7-Rings können wir uns plausibel über eine Ringöffnung zum Glutaconaldehydderivat (wie auch schon im Kapitel 1.3 *N*-Arylsubstitution) erklären. Hierbei findet ein neuer Ringschluß zwischen Aminfunktion und distaler Aldehydfunktion statt (vgl. **Abb. 21**).

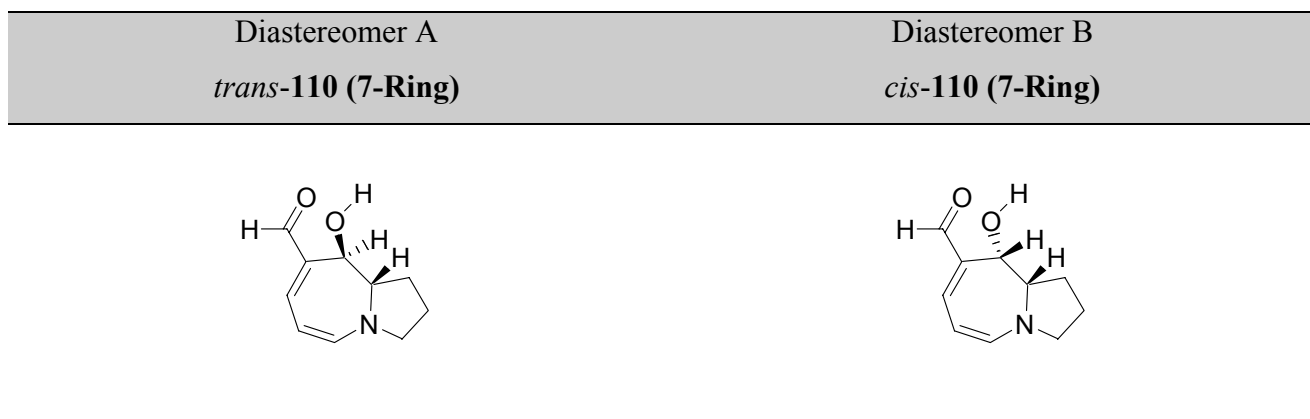
	Verhältnis 5-Ring : 7-Ring		Verhältnis der Diastereomere (7-Ring) Diast. A : Diast. B		Verhältnis der Diastereomere (5-Ring) Diast. A : Diast. B	
Rohprodukt (EtOAc)	12	88	55	45	70	30
Rohprodukt (CH ₂ Cl ₂)	4	96	ausschließlich		58	42
F15-20	26	74	70	30	ausschließlich	
F21-29	ausschließlich		ausschließlich			

Tab. 2: Verhältnisse von 5-Ring und 7-Ring im Rohprodukt und verschiedenen säulenchromatographischen Fraktionen.

Da bei der Extraktion mit CH_2Cl_2 ein Diastereomer angereichert wurde, vermuteten wir, daß die Wahl der Reaktionsbedingungen oder des Extraktionsmittels einen Einfluß auf das Verhältnis der Stereo- bzw. Strukturisomere haben könnte. Aus diesem Grunde führten wir einige Versuche mit abgewandelten Bedingungen durch und untersuchten das Verhältnis der Produkte. In einem ersten Versuch verzichteten wir darauf, wie sonst üblich den Ansatz nach erfolgter Hydrolyse einzutrieren. Stattdessen versetzten wir sofort mit Wasser und extrahierten mit CH_2Cl_2 . Dadurch sollte die thermische Belastung so gering wie möglich gehalten werden. Es entstand jedoch wiederum ein Gemisch aller vier Komponenten. Zusätzlich bildete sich ein weiterer Aldehyd, wie aus dem NMR-Spektrums ersichtlich war. Bei $\delta = 9.33$ ppm war ein neues Signal entstanden, bei dem es sich aufgrund der chemischen Verschiebung um ein Aldehydproton handeln mußte, und das keinem der bisher bekannten 5- bzw. 7-Ring-Diastereomeren zugeordnet werden konnte. Es handelte sich um ein Dublett mit einer Kopplung von 8.27 Hz, wobei es sich jedoch auch um die zwei Singulett-Signale von diastereomeren Aldehyden handeln könnte, was nicht zweifelsfrei zu klären war. Da der neue Aldehyd nur zu etwa 5 % im Gemisch enthalten war, gelang es nicht, die Struktur zu klären. In einem zweiten Ansatz verlängerten wir die Hydrolysezeit. Dabei wollten wir der Vermutung nachgehen, daß es dadurch zu einer Äquilibration kommt, bei der sich überwiegend das stabilere Strukturisomer bildet. Hier bildete sich zu 92 % der 7-Ring mit beiden Diastereomeren. Im dritten Versuch wurde bei längerer Hydrolysezeit zuerst mit Essigester und anschließend mit Methylenchlorid extrahiert. Mit Essigester wurde ein Gemisch aller vier Aldehyde gewonnen, wohingegen in der Methylenchloridfraktion nur das Diastereomer A des 7-Rings vorhanden war. Jedoch war die Ausbeute im Vergleich zu den anderen Varianten mit 30 % nur halb so groß.

Ermittlung der relativen Konfiguration

Zur Ermittlung der relativen Konfiguration der beiden Diastereomeren A und B (siehe **Abb. 30**) des 7-Ringes wurden beide Isomere NMR-spektroskopisch untersucht und anschließend eine Suche nach Vergleichsverbindungen durchgeführt. Im Bereich von 7- oder 6-gliedrigen Ringsystemen gab es keine vergleichbare Verbindung. *Orlemans et al.* (Lit.¹⁷) beschrieben jedoch ein 5-gliedriges Ringsystem, das unserem sehr ähnlich war. Wir gingen analog der dort beschriebenen Zuordnung vor und ermittelten für das Isomer mit der größeren Kopplungskonstante (Diastereomer B) $J = 6.39$ Hz zwischen CH-OH und H-9a die *cis*-Konfiguration. Somit ergab sich für Diastereomer A, bei dem beiden Protonen nicht miteinander koppelten, die *trans*-Konfiguration. Bei den 5-Ring-Diastereomeren war keine Zuordnung möglich, da die Verbindungen nicht sauber isoliert werden konnten.

Abb. 30: *cis*- und *trans*-Isomer des 7-Rings

Die Cyclisierung durch Umsetzung des *Zincke*-Salzes **107** mittels Triethylamin verlief bei diesem Derivat negativ. Es konnte nur ein inhomogenes Gemisch isoliert werden. Was jedoch interessant ist, war, daß auch hier wieder auf der Stufe des Pentamethincyanins **108** eine Eliminierung der Hydroxyfunktion mit Trifluoressigsäure möglich war. Wir waren anfangs der Ansicht, daß die Eliminierung und die Hydrolyse des Iminiumsalses zum Aldehyd synchron mit Trifluoressigsäure durchgeführt werden könnten. Dies funktionierte jedoch nicht. Wie wir später feststellten, war zur Hydrolyse des Iminiumsalses ein alkalisches Milieu erforderlich. Daraufhin eliminierten wir zuerst im Sauren, rotierten ein, versetzten mit Wasser und alkalisierten mit K_2CO_3 . Das gewünschte 6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolizin **113** entstand in 47 %iger Ausbeute. Auch hier konnte wieder beobachtet werden, daß sich das durch Elimination entstandene Produkt unter kräftiger Farbtintensivierung in chlorierten Lösungsmitteln löst. Hier löste sich das im trockenen Zustand beige-farbene Produkt intensiv violett in Chloroform.

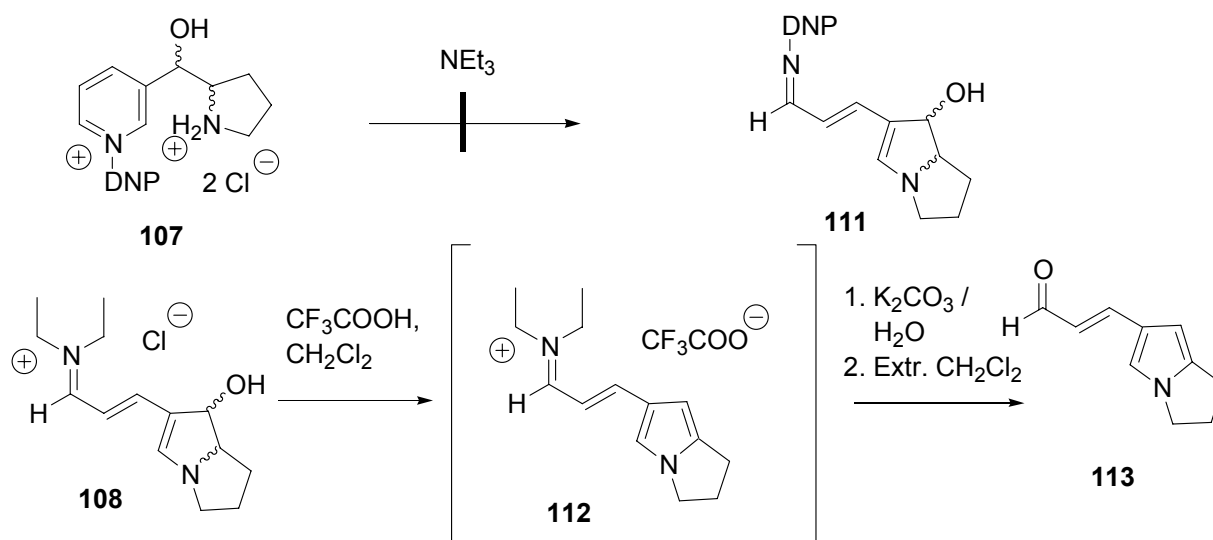


Abb. 31: Tetrahyrpyrrolizine

Synthese des Eduktes

Das Edukt für die Reaktionssequenz war über zwei Stufen zugänglich. Zuerst wurde Pyrrolidin mit Boc_2O in 91 %iger Ausbeute ins Carbamat **115** überführt. Im zweiten Schritt wurde mittels *sec*-BuLi in α -Position deprotoniert und das Carbanion an die Carbonylfunktion von 3-Pyridincarbaldehyd addiert. Das Edukt **105** für die obige Reaktionssequenz entstand in 50 %iger Ausbeute als Diastereomerengemisch im Verhältnis 40 : 60.

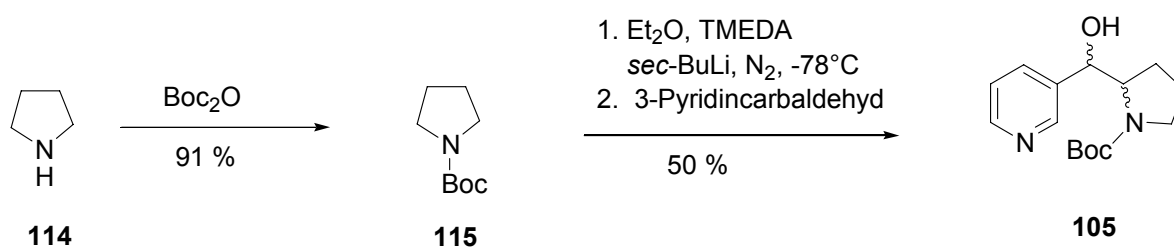


Abb. 32: Synthese des Eduktes

2.1.4 Monohydroxylierte Tetrahydropyridine

Nachdem sich unsere Methode für die Synthese von monohydroxylierten Dihydropyrrolen überwiegend als gut geeignet erwiesen hatte, war das nächste Ziel, die Eignung zur Synthese von monohydroxylierten Tetrahydropyridinen zu überprüfen. Als Eduktverbindung wählten wir das in Position 1 der Seitenkette hydroxylierte Pyridinderivat **116**. Es folgte das übliche Vorgehen mit Umsetzung zum *Zincke*-Salz und Entschützen mittels HCl-Gas. Die Cyclisierung lief auch in diesem Fall in guter Ausbeute (72 %) ab und lieferte das gewünschte Pentamethincyanin **119**, das im nächsten Schritt zum semicyclischen 5-Aminopenta-2,4-dienal **120** hydrolysiert werden konnte. Parallel führten wir die Umsetzung mit Triethylamin durch, bei der das Primärprodukt der Ringschluß-/ Ringöffnungsreaktion **121** isoliert wurde.

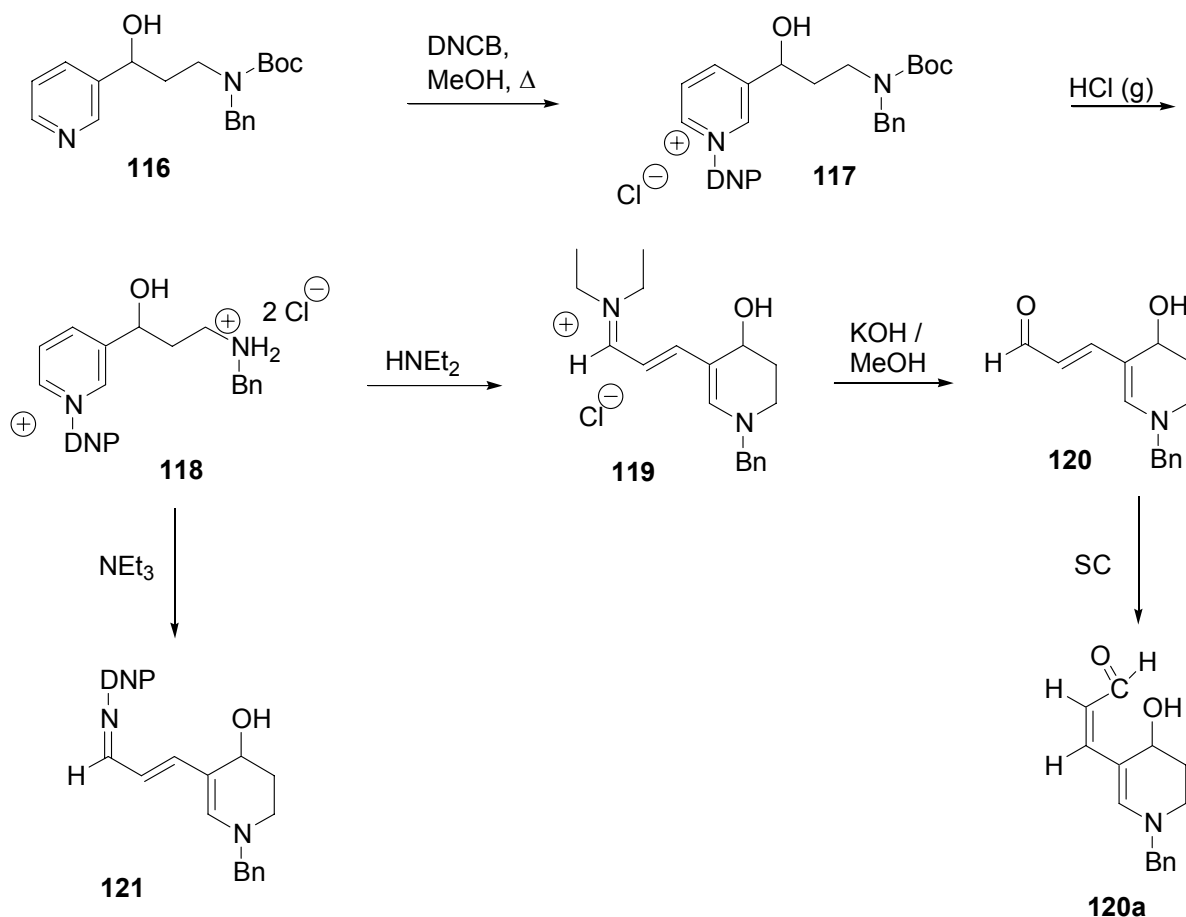
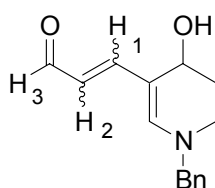


Abb. 33: Monohydroxylierte Tetrahydropyridine

Interessant war bei dieser Reaktionsfolge, daß beim letzten Schritt, der Hydrolyse des Pentamethincyanins **119** zum Aldehyd **120**, anfangs ein einheitliches Produkt entstand. Nach der säulenchromatographischen Reinigung mittels Kieselgel, Et₂O : MeOH, 9 : 1 lagen im NMR-Spektrum für die Protonen der Propenaleinheit und des Carbinol-C-Atoms Signalverdoppelungen (vgl. **Tab. 3**). vor. Da offensichtlich keine chemischen Veränderungen (z. B. H₂O-Abspaltung) eingetreten waren, bleibt als einzige Erklärung für das Vorliegen einer zusätzlichen Verbindung eine partielle *trans-cis*-Isomerisierung in der Propenaleinheit. Jedoch unterscheiden sich die Kopplungskonstanten beider Verbindungen der Doppelbindung in der Propenaleinheit nur unwesentlich. Für das *cis*-Isomer sollte die Kopplungskonstante deutlich kleiner sein als für das *trans*-Isomer.



Rohprodukt	nach SC
δ (ppm) = 9.34 (d, 1H, $J = 8.12$ Hz, H-3); 7.02 (d, 1H, 14.93 Hz, H-1); 6.06 (dd, 1H, $J = 14.82, 8.09$ Hz, H-2); 4.60 (t, 1H, $J = 2.79$ Hz, CH-OH).	δ (ppm) = 9.33 (d, 1H, $J = 8.12$ Hz, H-3); 9.32 (d, 1H, $J = J = 8.17$ Hz, H-3); 7.06 (d, 1H, $J = 14.81$ Hz, H-1); 7.02 (d, 1H, $J = 14.94$ Hz, H-1); 6.05 (dd, 1H, 14.84, 8.10 Hz, H-2); 5.95 (dd, 1H, 14.76, 8.14 Hz, H-2); 4.61 – 4.56 (m, 0.5 H, CH-OH , ein Isomer); 4.09 – 4.04 (m, 0.5H, CH-OH , anderes Isomer).

Tab. 3: Vergleich der ^1H -NMR-spektroskopischen Daten des *cis*- und *trans*-Isomers von **120**

Synthese des Eduktes

Das Edukt **116** für obige Reaktionssequenz war zugänglich über die Reaktion von 3-Lithiopyridin mit dem Boc-geschützten Aminoaldehyd **124**. Der Aminoaldehyd wurde in 94 %iger Ausbeute hergestellt durch Umsetzung von 3-Aminopropanol mit Benzaldehyd, nachfolgender Reduktion mit NaBH_4 und Schützen der Stickstoff-Funktion mit Boc_2O . Auch hier wurde im nächsten Schritt die *Swern*-Oxidation (vgl. Lit.^{15, 92}) als Methode der Wahl verwendet, um den Alkohol **123** zum Aldehyd zu oxidieren. Die Reaktion lieferte eine Ausbeute von 80 %. Die Umsetzung des Aldehyds mit 3-Lithiopyridin, das aus 3-Brompyridin und *n*-Butyl-Lithium erzeugt wurde, verlief weniger erfolgreich und erbrachte nur eine Ausbeute von 28 %. Jedoch war durch diesen Syntheseweg das gewünschte Edukt **116** zur Untersuchung der Cyclisierungsreaktion in lediglich drei Stufen in 21 %iger Ausbeute verfügbar.

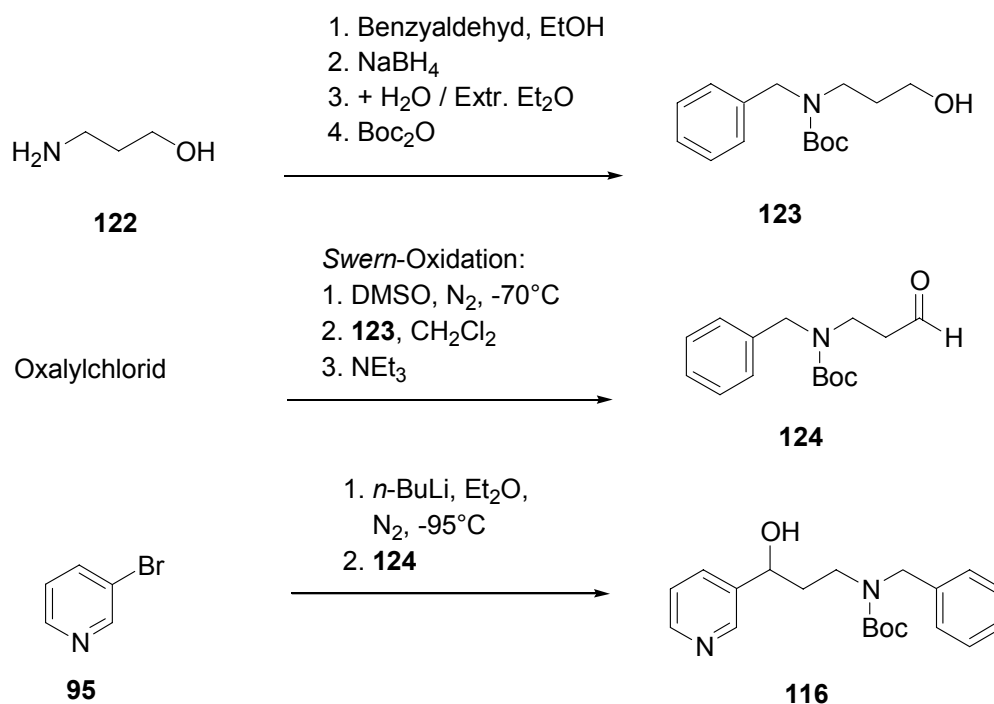


Abb. 34: Synthese des Eduktes

2.1.5 Dihydroxylierte Tetrahydropyridine

Als nächstes sollte das Spektrum der intramolekularen Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion auf dihydroxylierte Verbindungen ausgedehnt werden. Um als Endverbindung ein 4,5-Dihydroxytetrahydropyridin zu erhalten entschlossen wir uns, die Reaktionssequenz anhand des Startpyridins **125** zu untersuchen. Die ersten Stufen bis zum entschützten Zincke-Salz **127** verliefen in gewohnt hohen Ausbeuten. Auch die Bildung des semicyclischen Pentamethincyanins **128** verlief nahezu quantitativ. Die Gesamtausbeute der Reaktionssequenz ausgehend vom 3-substituierten Pyridin bis zum Aldehyd **129** betrug 24 %. Die *trans*-Stellung der OH-Gruppen in den Tetrahydropyridinen **128** und **129** ergibt sich aus der relativen Konfiguration der ringoffenen Vorstufe (vgl. Synthese des Eduktes).

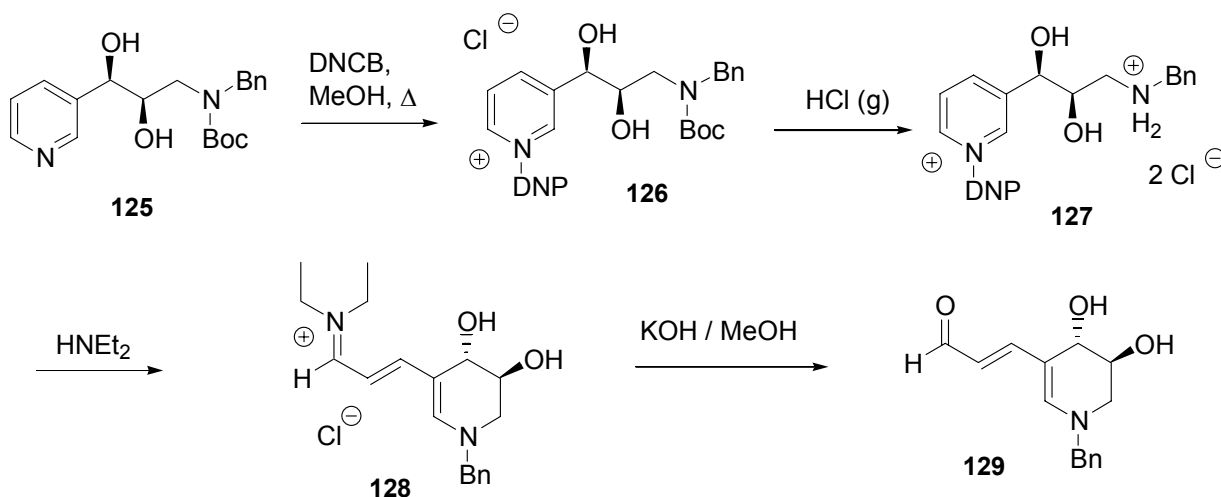


Abb. 35: Dihydroxylierte Tetrahydropyridine

Synthese des Eduktes

Das Edukt **125** für obige Reaktionssequenz war über nur drei Stufen in 49 %iger Ausbeute zu erhalten. Wir gingen dabei so vor, daß Allylamin im ersten Reaktionsschritt nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 mit Benzaldehyd umgesetzt wurde, mit NaBH₄ reduziert wurde und anschließend ins Boc-Carbamat **130** überführt wurde. Nun folgte eine *Heck*-Reaktion (vgl. Lit.^{94, 95, 96}), bei der das geschützte Allylamin **130** an 3-Brompyridin zum 3-(ω-Aminoalkenyl)pyridin **131** gekoppelt wurde. Dies geschah in einem mit N₂ gespültem Autoklaven unter Zusatz von Pd(OAc)₂, Tri-*o*-tolylphosphin und Triethylamin. Mit einer *Heck*-Reaktion wird die Palladium-katalysierte Arylierung / Alkylierung von Alkenen gemäß folgendem Schema erzielt (vgl. Lit.¹⁸):

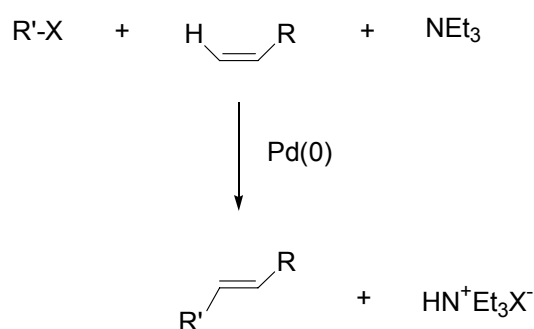


Abb. 36: *Heck*-Reaktion

Als Katalysator diente hier in situ aus Pd(II) entwickeltes Pd(0). Zur Erklärung des Reaktionsmechanismus ist ein Katalysezyklus in der Diskussion. Die Reaktion verlief in sehr guter Ausbeute mit 91 %. Im DC war zu erkennen, daß zwei Flecken sehr nahe beieinander lagen, wobei

einer deutlich überwog. Wir schlossen daraus, daß die Reaktion ein *cis* / *trans*-Gemisch lieferte. Durch säulenchromatographische Reinigung konnten 46 % rein isoliert (Hauptisomer) werden und 54 % im Gemisch (deutlicher Überschuß des Hauptisomers). Da gemäß Literaturangaben bei einer *Heck*-Reaktion überwiegend *trans*-Produkte entstehen, muß es sich bei dem Hauptisomer um das *trans*-Isomer handeln. Dies wurde auch durch die NMR-spektroskopische Untersuchung unterstützt. Zwischen den beiden olefinischen Protonen konnte eine Kopplungskonstante von 16.07 Hz ermittelt werden, was für eine *trans*-Stellung der vicinalen Protonen spricht. Im nächsten Schritt sollte **131** dihydroxyliert werden. Dafür sind insbesondere drei Methoden gängig. Das sind die Oxidationen mittels Osmiumtetroxid (analog Lit.^{19, 20}), mittels RuCl_3 / NaIO_4 und mittels KMnO_4 . Der Weg über die Verwendung von Osmiumtetroxid erschien uns aufgrund der Toxizität, der komplizierten Handhabung und aufgrund des hohen Preises von OsO_4 als unpraktisch. Deshalb probierten wir die Variante mittels RuCl_3 und NaIO_4 (Methode B nach Lit.²¹) in Essigester / Acetonitril, was jedoch mißlang. Es konnte nur das Edukt zurückgewonnen werden. Also führten wir die Methode über KMnO_4 in Anwesenheit von Magnesiumsulfat (analog zu Lit.²¹, Methode A) durch, die sehr erfolgreich verlief. Da wir ausschließlich das reine *trans*-Isomer verwendeten und die Bishydroxylierung als *cis*-Addition verläuft, ist bei einer Bezeichnung nach dem *syn* / *anti*-System ausschließlich mit dem *syn*-Isomer als Oxidationsprodukt zu rechnen.

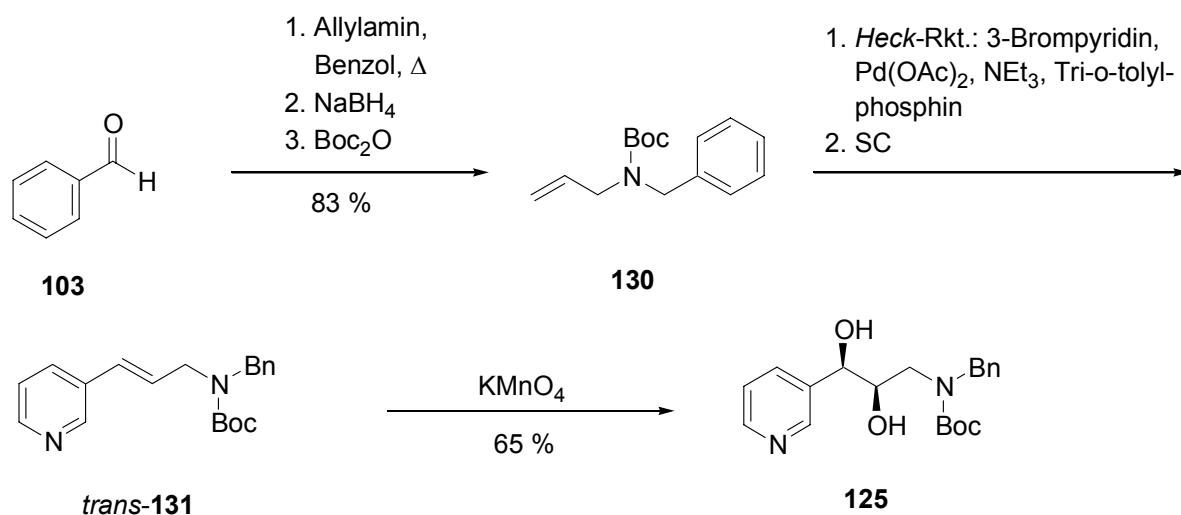


Abb. 37: Synthese des Eduktes

2.2 Thiosubstitution in der Seitenkette

2.2.1 Propylendithiosubstituierte Tetrahydropyridine

Als nächstes sollten Schwefelsubstituenten in die Seitenkette des Startpyridins eingeführt werden, um auch deren Einfluß auf die Cyclisierungsreaktion zu untersuchen. Dies würde das Spektrum der Variationsmöglichkeiten beträchtlich erweitern. Deshalb planten wir die Synthese von propylendithiosubstituierten Startpyridinen, was bei Verwendung einer 3-Kohlenstoffatom-Kette zu propylendithiosubstituierten Tetrahydropyridinen führen sollte. Solche Thioacetale stellen eine leicht abspaltbare Schutzgruppe für die Carbonylfunktion dar, ermöglichen dadurch gegebenenfalls eine weiterreichende Derivatisierung und erscheinen interessant als Syntheseintermediate für mehrfach substituierte Verbindungen. Wir verwendeten das in Position 1 der Seitenkette propylendithiosubstituierte, geschützte 3-(ω -Aminoalkyl)-pyridin-derivat **132** als Eduktverbindung. Abweichend vom bisherigen Boc-Schutzgruppenkonzept war es hier wiederum erforderlich, die Stickstoff-Funktion mittels einer Formylgruppe zu schützen. Versuche, eine Boc-Schutzgruppe einzuführen, schlugen fehl. Weiterhin waren zur Abspaltung der Formylschutzgruppe drastischere Bedingungen als sonst nötig. Das geschützte *Zincke*-Salz **133** mußte 66 h unter Rückfluß in einem Gemisch aus gleichen Anteilen konz. HCl und Ethanol erhitzt werden. Die schärferen Reaktionsbedingungen vertrug das *Zincke*-Salz problemlos. Abgesehen davon, verlief die Reaktionssequenz bis zum Iminiumsalz **135** genauso wie bei den vorherigen Versuchen und lieferte ebenfalls nahezu quantitative Ausbeuten. Die Cyclisierung mittels Diethylamin lief mit 47 %iger Ausbeute ab und die Hydrolyse zum Aldehyd **136** funktionierte mit 44 %iger Ausbeute. Eine Besonderheit war, daß das Iminiumsalz nicht, wie sonst üblich, durch das Einrotieren der Wasserphase gewonnen werden konnte. Aufgrund der Substitution mit lipophilen Resten reicherte es sich beim Extrahieren in der org. Phase an. Die Verbindung wurde dann dadurch gewonnen, daß die Essigesterphase einrotiert wurde und säulenchromatographisch gereinigt wurde.

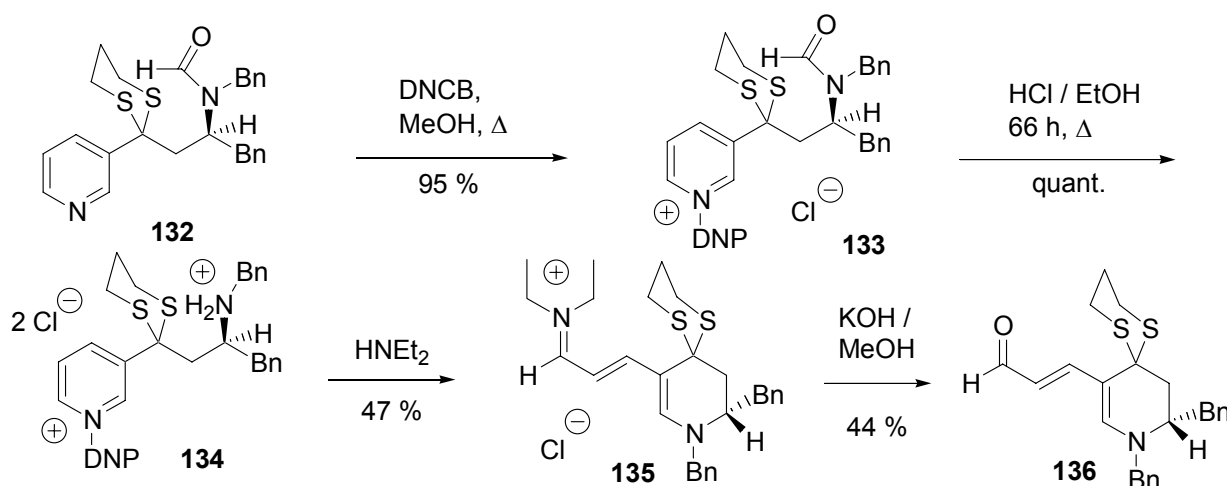


Abb. 38: Propyldithiosubstituierte Tetrahydropyridine

Synthese des Eduktes

Das Edukt war in guter Ausbeute zugänglich durch Umsetzung des lithiierten **137** mit dem cyclischen Sulfamidat **143b**. Das lithiierte Dithian wurde durch Reaktion des Dithians mit *n*-BuLi bei -78°C unter N_2 -Atmosphäre erzeugt. Durch die Umsetzung mit chiralen cyclischen Sulfamidaten gelang es, ein stereogenes Zentrum in Position zwei des Zielheterocyclus einzuführen. Die cyclischen Sulfamidate, die hier und auch in anderen Reaktionsfolgen verwendet wurden, waren aus α -Aminosäuren leicht zugänglich. Durch Umsetzung mit dem lithiierten Dithian entstand das in Position 1 der Seitenkette propyldithiosubstituierte 3-(ω -Aminoalkyl)-pyridin-derivat **138**. Dieses wurde durch Umsetzung mit dem gemischten Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure zu **132** formyliert. Das cyclische Sulfamidat **143b** wurde aus der Aminosäure (*S*)-Phenylalanin gewonnen. Diese wurde mit Thionylchlorid in ethanolischer Lösung zum Ethylester-Hydrochlorid **140** umgesetzt und zum Phenylalaninol **141** mittels NaBH_4 (vgl. Lit.¹¹²) reduziert. Durch Reaktion mit Benzaldehyd und nachfolgende nochmalige Reduktion wurde benzyliert. Anschließend wurde durch Umsetzung mit Thionylchlorid unter Zusatz von Triethylamin zum Oxathiazolidinon cyclisiert und mittels $\text{RuCl}_3 / \text{NaIO}_4$ in wässriger Lösung zum Dioxid **143b** (analog Lit.^{103, 104}) oxidiert.

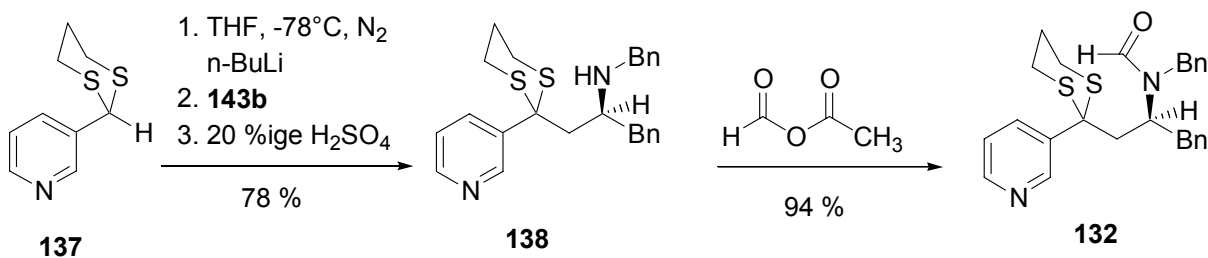


Abb. 39: Synthese des Eduktes

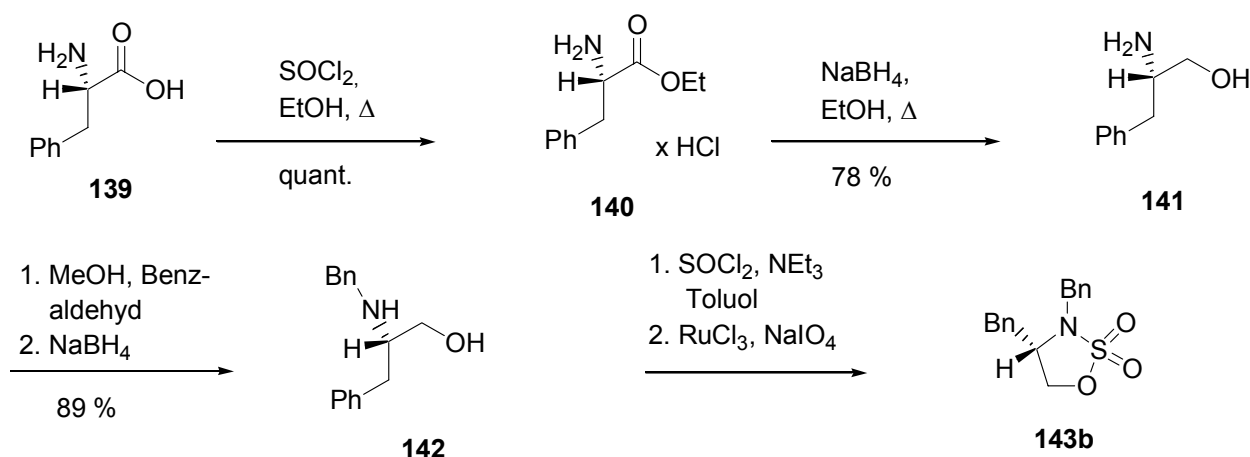


Abb. 40: Synthese des cyclischen Sulfamidats **143b**

2.3 Thio- und Hydroxysubstitution in der Seitenkette

2.3.1 Propylendithio- und hydroxysubstituierte Tetrahydropyridine

Weiterhin erschien es interessant, die Reaktionssequenz auf die Anwendbarkeit zur Synthese von Propylendithioderivaten mit Hydroxyfunktion hin, zu untersuchen. Wir entschlossen uns, die Reaktionsfolge ausgehend von dem in Position 1 der Seitenkette propylendithiosubstituierten und in Position 2 hydroxylierten geschützten 3-(ω -Aminoalkyl)-pyridin-derivat **144**, zu untersuchen. Dieses war unter Ausnutzung unseres Substanzpools einfach zu erhalten. *Zincke*-Salz-Bildung und Entschützen liefen, wie zu erwarten, mit nahezu quantitativer Ausbeute ab. Auch die Cyclisierung und Hydrolyse funktionierten ausgezeichnet. Insgesamt ergab sich eine Ausbeute berechnet ab *Zincke*-Salz-Bildung bis Aldehyd von 60 %.

Da das bei der Synthese von **144** entstandene Produkt nach der sc Reinigung noch zu etwa 30 % mit Edukt verunreinigt war, (was jedoch nicht störte, da sich die Verunreinigung als *Zincke*-Salz leicht abtrennen ließ) wurde auch das *Zincke*-Salz der Verunreinigung **149** (Abb. 42) isoliert, das zu etwa 7 % anfiel. Diese Substanz leistete als Modellsubstanz zur exakten Zuordnung der NMR-Signale bei anderen *Zincke*-Salzen wertvolle Dienste. Da diese Verbindung kaum substituiert war und keine Boc- oder Formylschutzgruppen aufwies, die aufgrund vorliegender *N*-Rotamere zu Peakverbreiterungen führten, konnten hier sehr schön die einzelnen Signale und Kopplungen der Protonen im Aromaten-Bereich und im Dinitrophenylrest zugeordnet werden (siehe Abb. 43).

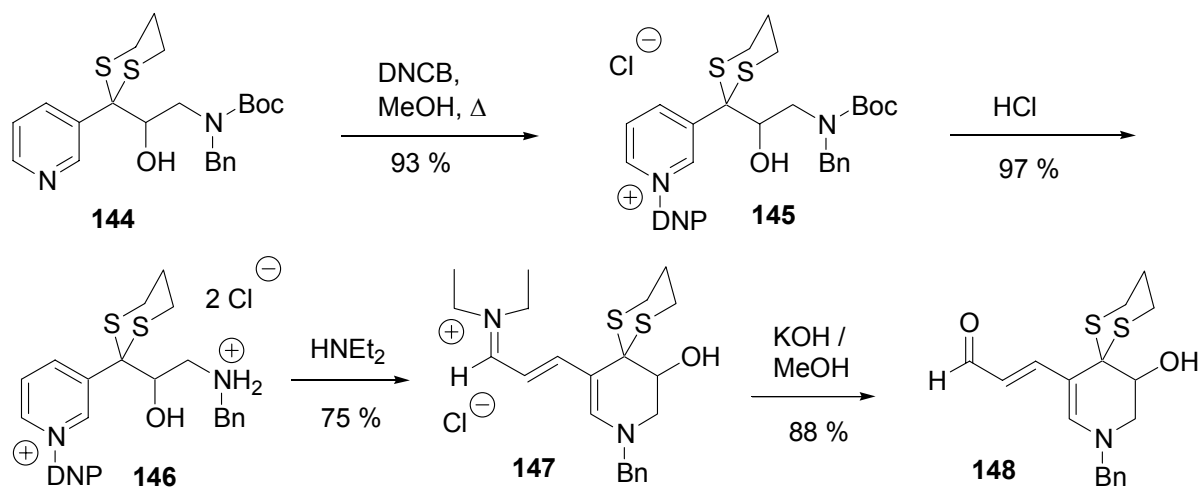


Abb. 41: Propylendithioderivate mit Hydroxyfunktion

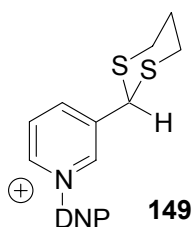
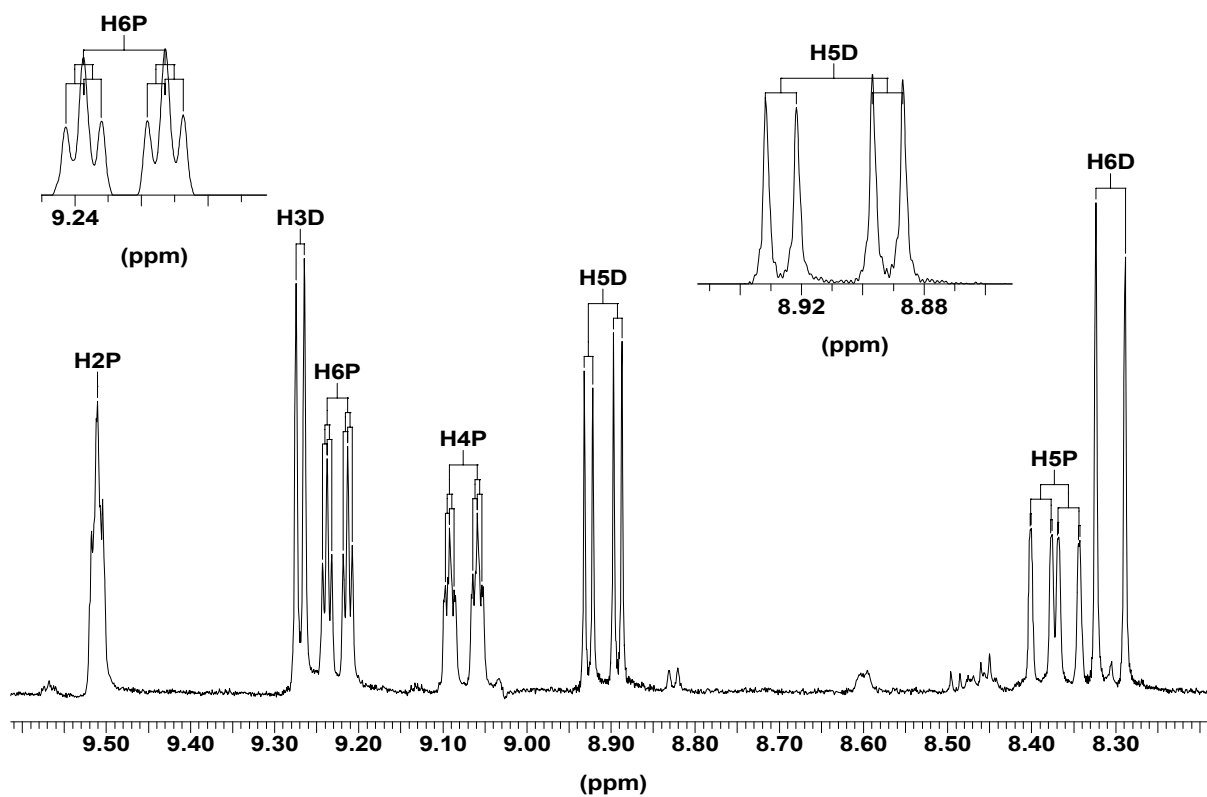


Abb. 42: Verunreinigung 149

Abb. 43: NMR-Spektrum des Nebenproduktes **149** (Aromatenbereich)

Proton	Chemische Verschiebung (ppm)	Kopplungskonstante J (Hz)	Multiplizität
H2P	9.51		1
H3D	9.27	2.48	2
H6P	9.23	6.15	2
		1.34	2
		1.34	2
H4P	9.08	8.24	2
		1.31	2
		1.31	2
H5D	8.91	8.69	2
		2.50	2
H5P	8.37	8.18	2
		6.22	2
		0.35	2
H6D	8.31	8.72	2

Tab. 4: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten im Aromatenbereich von **149**

Synthese des Eduktes

Die Synthese des Eduktes **144** gelang unter Ausnutzung des Pools der bereits verwendeten Substanzen. 3-[1,3]Dithian-2-yl-pyridin **137** wurde unter N₂-Atmosphäre bei -78 °C mit *n*-BuLi deprotoniert und mit dem Aldehyd **94** umgesetzt. Die Reaktion lief mit 47 %iger Ausbeute ab und lieferte somit in nur einem Schritt die gewünschte Verbindung **144**. Das Produkt war zu etwa 30 % mit Edukt verunreinigt, das jedoch nicht weiter störte und sich als *Zincke*-Salz abtrennen ließ.

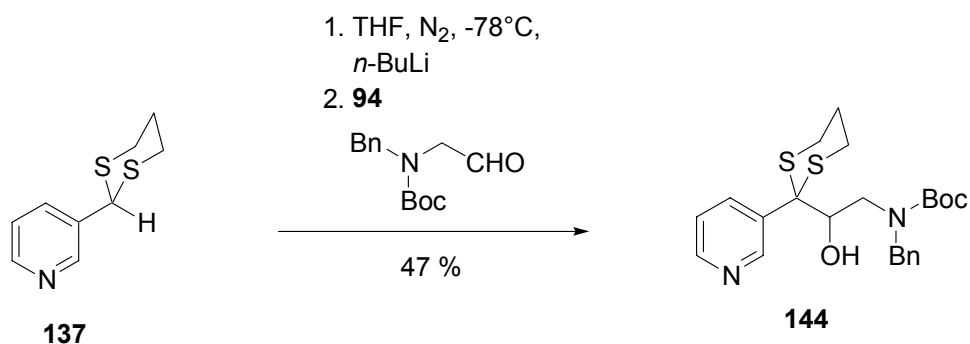


Abb. 44: Synthese des Eduktes

2.4 N-Substitution in der Seitenkette

2.4.1 Tosylamino- und arylsubstituierte Dihydropyrrole

In den folgenden Experimenten sollte versucht werden, das Potential zur Synthese von aminosubstituierten Derivaten zu überprüfen. Dazu führten wir ins Startpyridin eine Tosylaminogruppe ein. Desweiteren war eine Phenylgruppe in Position 2 der Seitenkette vorhanden. Durch die zwei im Molekül vorhandenen Stereozentren lagen Diastereomere vor, die *sc* getrennt werden konnten. Die Reaktionssequenz wurde mit beiden Diastereomeren getrennt durchgeführt. Insgesamt gesehen lief die Synthese des aminosubstituierten Dihydropyrrols **154** mit relativ guten Ausbeuten ab, das *syn*-Isomer ergab über die vierstufige Sequenz eine Gesamtausbeute von 51 %. Offensichtlich kam es auch durch das Vorliegen der vielen raumbeanspruchenden Substituenten nicht zu einer sterischen Hinderung, die das Reaktionsverhalten beeinträchtigte.

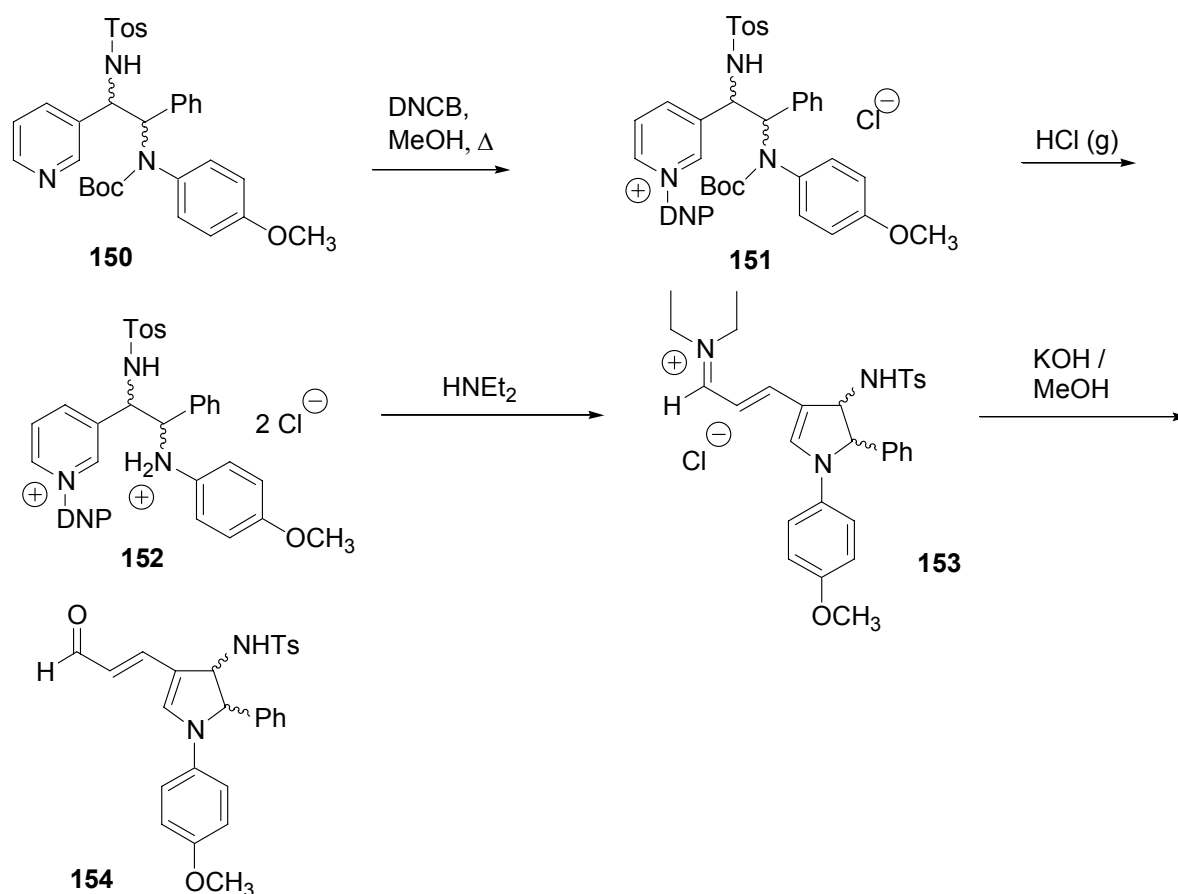


Abb. 45: Tosylamino- und arylsubstituierte Dihydropyrrole

Ermittlung der relativen Konfiguration:

Die relative Konfiguration der Diastereomeren der vorliegenden Reaktionssequenz wurde ermittelt durch einen Vergleich der ^1H -NMR-Signale der beiden diastereomerenreinen Endstufenverbindungen (vgl. Abb. 46). Dabei wurde beobachtet, daß im *trans*-Isomer von **154** in CDCl_3 bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 5.52$ ppm das Signal des Protons H-5 auftrat. Nach D_2O -Austausch und entsprechender Nachbearbeitung des Spektrums mit dem Computerprogramm WIN-NMR wurde für H-5 eine kleine Kopplung von 1.3 Hz zum Proton H-4 ermittelt. Das Signal des NH-Protons kam als Multipllett bei einer chemischen Verschiebung von 5.09 – 4.94 ppm und war durch D_2O austauschbar. Das Proton H-4 ($\delta = 4.18$ ppm) zeigte eine Kopplung zum NH-Proton von $J = 5.35$ Hz, die nach Zugabe von D_2O verschwand. Weiterhin konnte man nach dem H-D-Austausch und entsprechender Bearbeitung mit WIN-NMR erkennen, daß neben einer geringen Fernkopplung ($J = 0.70$ Hz) ebenfalls eine Kopplung von 1.30 Hz zum H-Atom 5 auftrat

Beim *cis*-Isomer von **154** (vgl. Abb. 47) kamen die beiden Protonen H-4 und H-5 bei $\delta = 5.30$ ppm (H-4) bzw. bei $\delta = 5.43$ ppm (H-5) und zeigten somit eine wesentlich geringere Verschiebungsdifferenz (0.13 ppm) zwischen beiden Signalen als die *trans*-Verbindung (1.34 ppm). Im Aufspaltungsmuster des *cis*-Isomers konnte man erkennen, daß ein ABX-System vorlag, bei dem die Signale eines Astes zusammenfielen. Auch die Kopplung zwischen H-4 und H-5 differierte zwischen beiden Isomeren beträchtlich. Im *cis*-Isomer lag eine relativ große Kopplung von 9.91 Hz vor, wohingegen im *trans*-Isomer lediglich eine Kopplung von 1.30 Hz vorkam.

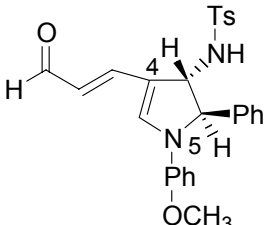
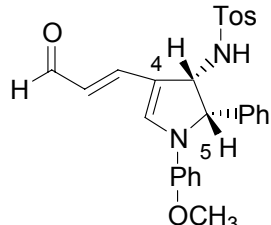
<i>trans</i> -154	<i>cis</i> -154
	
δ (ppm) = 5.52 (s, H-5); 5.09 – 4.94 (m, NH, austauschbar); 4.18 (d, $J = 5.35$ Hz, H-4)	(ABX-System nach erster Ordnung ausgewertet), δ (ppm) = 5.43 (d, $J = 9.91$ Hz, H-5); 5.30 (dd, $J = 10.06, 9.91$ Hz, H-4); 4.43 (d, $J = 10.06$ Hz, NH, austauschbar)

Abb. 46: Vergleich der ^1H -NMR-Signale der Diastereomeren *cis*-**154** und *trans*-**154**

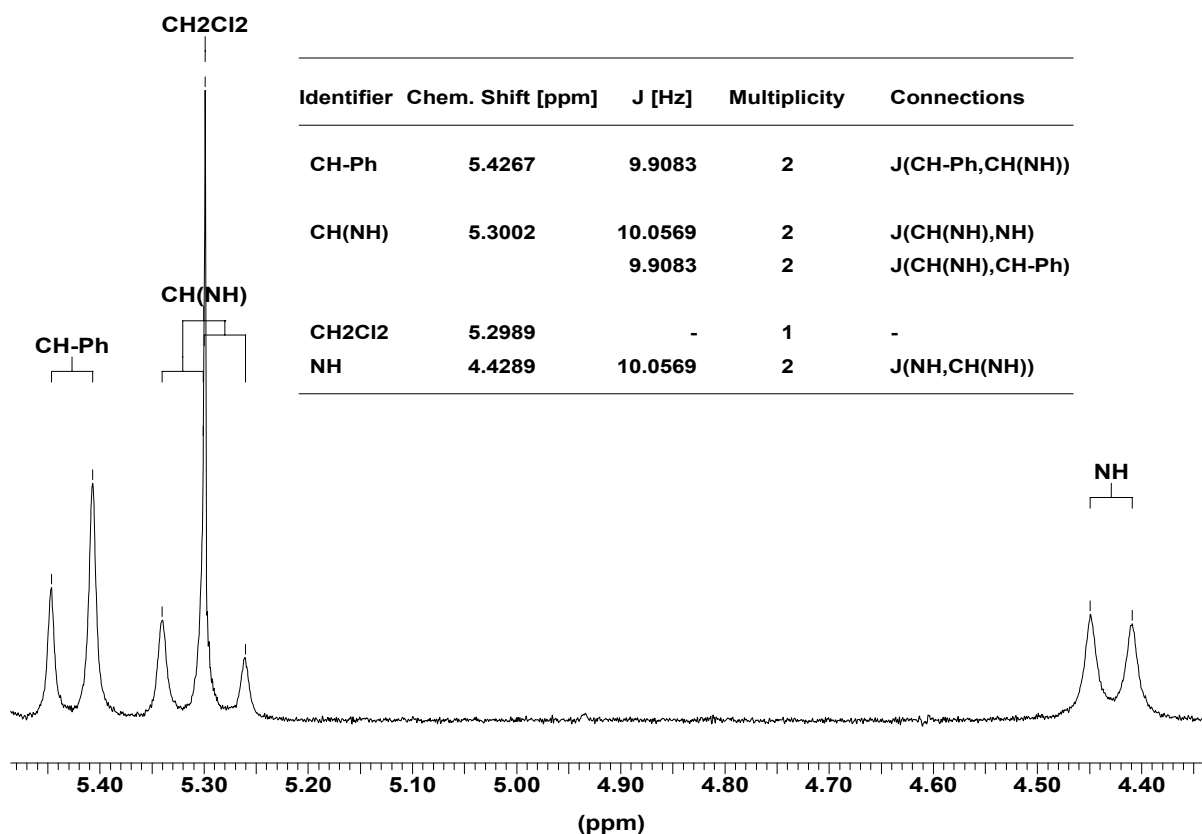


Abb. 47: ^1H -NMR-Spektrum von *cis*-**154** zur Ermittlung der relativen Stereochemie

Um anhand dieser Beobachtungen Rückschlüsse auf die relative Konfiguration beider Diastereomeren zu machen, führten wir eine Recherche nach Vergleichsverbindungen durch und stießen auf einen Artikel von *von Philipsborn et al.* (vgl. Lit.²²). Dort wurden hydrierte Pyrrolo-[2,1-a]isoindole, die große Ähnlichkeit zu unseren Verbindungen aufwiesen (5-Ringe mit Phenylsubstituent und Heteroatomsstitution), durch Protonenresonanz-Spektroskopie untersucht. Dabei war zu erkennen, daß die Verbindung **155** (siehe Abb. 48), die bezüglich der Protonen H-2 und H-3 *cis*-ständig war, eine relativ große Kopplung aufwies ($J_{2,3} = 8.0$ Hz) und die Differenz der chemischen Verschiebung zwischen beiden Signalen lediglich 0.25 ppm betrug. Eine vergleichbare *trans*-Verbindung **156** zeigte eine große Differenz für δ von 0.71 ppm zwischen den Protonen H-2 und H-3 und eine geringe Kopplung von 4.5 Hz. Zwar wäre die ebenfalls in der Literaturstelle erwähnte, nicht acetylierte Verbindung besser geeignet gewesen, da der Acetylrest auch zu einer Vergrößerung der Verschiebungsdifferenz beiträgt, jedoch waren hierfür keine Kopplungskonstanten angegeben. Dieser Vergleich mit literaturbekannten Verbindungen, deren relative Stereochemie bekannt war, ermöglichte uns, dem Isomer mit der kleinen Kopplung und der großen Verschiebungsdifferenz, die *trans*-Konfiguration zuzuweisen. Untermuert wurde unsere Zuordnung weiterhin durch ein sehr ähnliches Kopplungsmuster, bei dem die Signale eines Astes

des ABX-Systems zusammenfielen. Auch anhand der Karplus-Kurve (vgl. Lit.²³) konnte man schlußfolgern, daß eine geringe Kopplungskonstante (nahe 0 Hz) mit einem Diederwinkel von 90° einherging und somit eine *trans*-Konfiguration bedingte. Durch die Zuordnung der relativen Konfiguration der Endstufen konnte rückwirkend den ringoffenen Verbindungen die entsprechende *syn*- oder *anti*-Konfiguration zugeordnet werden. Edukte, die zum *trans*-Isomer führten, wiesen demnach eine *anti*-Konfiguration auf, während Edukte, die zum *cis*-Isomer führten, eine *syn*-Konfiguration aufwiesen.

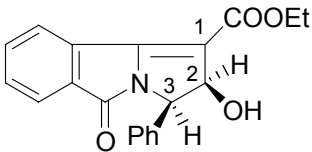
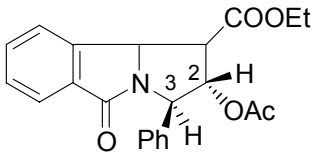
Verbindung IV / XXV (<i>cis</i>)	Verbindung XXVIII / VI (<i>trans</i>)
(155)	(156)
	
δ (ppm) = 5.60 (q, J = 8.0 , 5.6 Hz, H-2); 5.35 (d, J _{2,3} = 8.0 Hz, H-3)	δ (ppm) = 6.14 (q, J = 7.5, 4.5 Hz, H-2); 5.43 (d, J = 4.5 Hz, H-3)

Abb. 48: ¹H-NMR-Daten von Vergleichsverbindungen

Synthese des Eduktes

Zur Synthese des Startpyridins verwendeten wir das Reaktionsprodukt **159** aus der Reaktion von 3-Pyridincarbaldehyd und p-Toluolsulfonamid. Dieses wurde nach Lit.¹⁰⁷ in 83 %iger Ausbeute hergestellt. Anschließend wurde mit dem Boc-geschützten Amin **104**, das schon bei den dihydroxylierten Dihydropyrrolen verwendet wurde, umgesetzt. Mittels *sec*-BuLi wurde **104** zum Aminocarbanion deprotoniert und anschließend nucleophil ans Imin addiert. Die Iminfunktion verhält sich analog zur Carbonylfunktion und ist zur Addition von Nucleophilen befähigt. Somit wurde das Startpyridin **150** in nur zwei Reaktionsschritten mit einer Gesamtausbeute von 56 % erhalten. Das Reaktionsprodukt lag als Diastereomengemisch vor und konnte durch sorgfältige säulenchromatographische Reinigung in Haupt- (*anti*) und Nebendiastereomer (*syn*) getrennt werden. Das Verhältnis der Diastereomere betrug 20 : 80, was allerdings erst nach der sc Reinigung bestimmt wurde und somit von wahren Verhältnis abweichen kann.

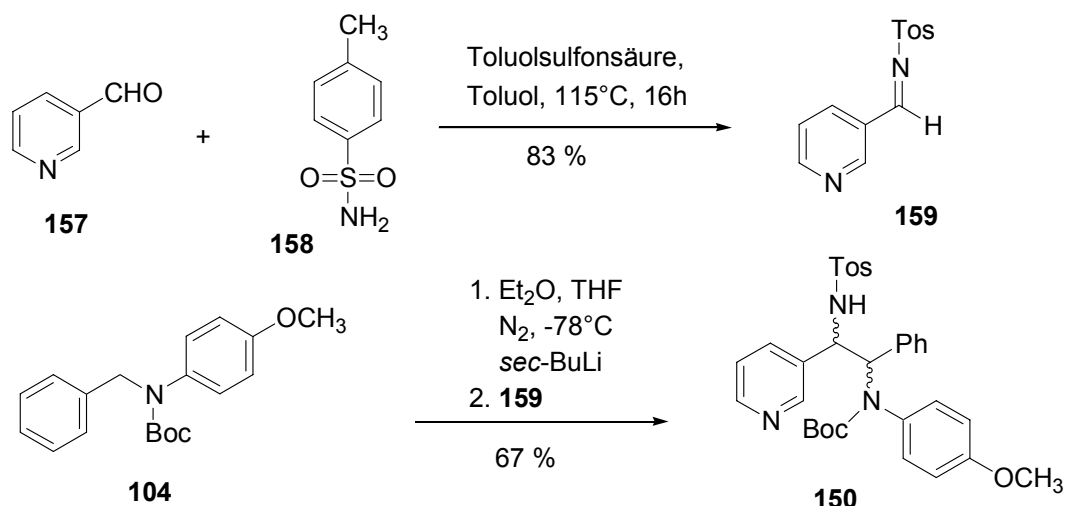


Abb. 49: Synthese des Eduktes

2.4.2 Tosylaminosubstituierte Tetrahydropyridine

Nachdem die Synthese von tosylaminosubstituierten Dihydropyrrolen gut funktioniert hatte, sollte nun die Synthese von tosylaminosubstituierten Tetrahydropyridinen untersucht werden. Als Startpyridin diente das in Position 1 tosylaminosubstituierte und am *N*-Atom cyclohexylsubstituierte Derivat **160** (siehe Abb. 50). Die vierstufige Sequenz lief mit einer Ausbeute von 24 % ab und lieferte den in Position 4 kernsubstituierten Heterocyclus **164**.

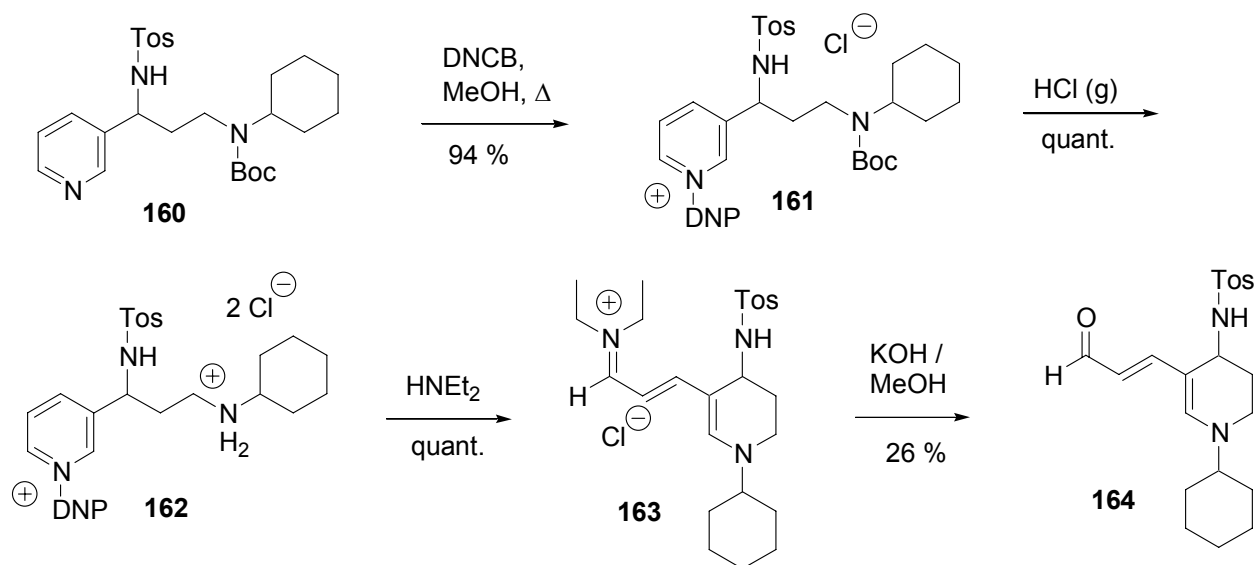


Abb. 50: Tosylamino-substituierte Tetrahydropyridine

Synthese des Eduktes

Das Edukt für obige Reaktionssequenz **160** wurde durch Umsetzung von Cyclohexylimin **167** und **159** (analog Lit.¹⁰⁹) mittels LDA erhalten. Dabei wird das Cyclohexylimin deprotoniert und greift nucleophil am "quasi-Carbonyl"-C-Atom von **159** an. Durch nachfolgende Reduktion mit NaBH₄ wurde das gewünschte Produkt **168** erhalten. Die nucleophile Addition und die Reduktion konnten in einer Eintopfreaktion durchgeführt werden. Die beiden Edukte für die Reaktion waren auf einfache Weise zu erhalten. Cyclohexylimin wurde durch Addition von frisch destilliertem Cyclohexylamin an Acetaldehyd (analog Lit.¹⁰⁹) und nachfolgende Wasserabspaltung gewonnen. **159** wurde schon in der vorhergehenden Reaktionsfolge verwendet und wurde hergestellt durch Reaktion von 3-Pyridin-carbaldehyd und p-Toluolsulfonamid. Anschließend wurde die Aminogruppe durch Umsetzung ins Boc-Carbamat **160** geschützt.

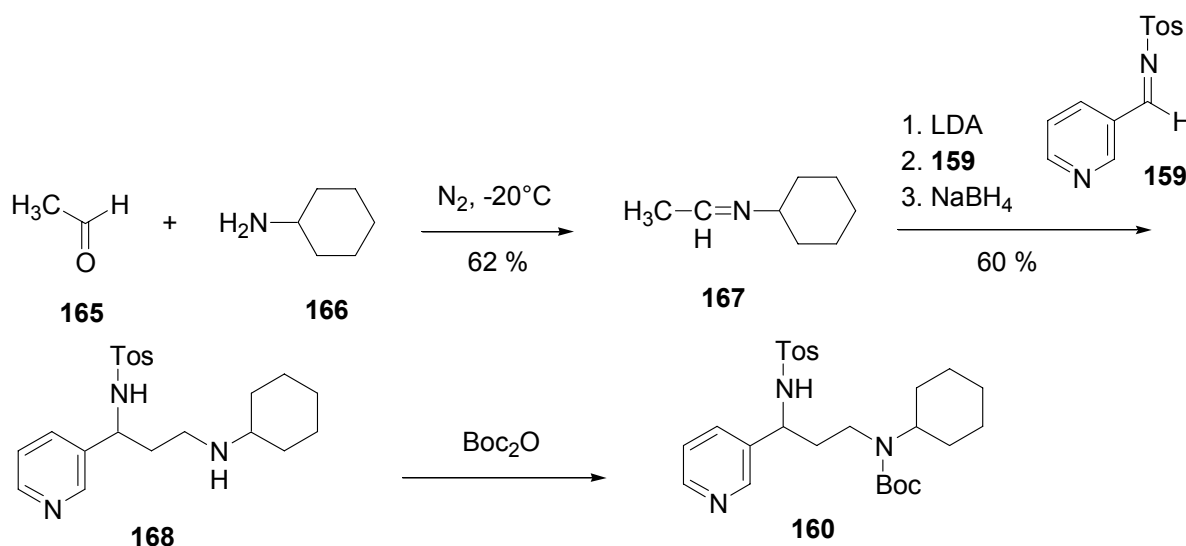


Abb. 51: Synthese des Eduktes

3 Kohlenstoff-Heteroatomaustausch in der Seitenkette: N-Heterocyclen mit einem zusätzlichen Heteroatom

3.1 1,4-Heterocyclen

3.1.1 O-Substitution: 1,4-Oxazine

Im nächsten Kapitel soll auf den Austausch eines Kohlenstoff- gegen ein Heteroatom eingegangen werden. Ein Austausch in Position 1 der Seitenkette des Startpyridins durch die Heteroatome O, S und N würde das Spektrum unserer Synthesemethode beträchtlich erweitern und sollte 1,4-Heterocyclen zugänglich machen. In den folgenden vier Reaktionsfolgen sollte die Eignung zur Synthese von 1,4-Oxazinen, 1,4-Thiazinen, Tetrahydropyrazinen und Oxo-Tetrahydropyrazinen überprüft werden. Wir begannen mit den 1,4-Oxazinen.

Dazu wurde das in Position 1 der Seitenkette sauerstoffs substituierte und mit zwei aromatischen Resten versehene Startpyridin **169** verwendet. Das Boc-Schutzgruppenkonzept war bei dieser Verbindung aufgrund der sterischen Hinderung durch die beiden Aromaten nicht anwendbar, weshalb die Aminfunktion als Formamid geschützt wurde. Dies machte, wie auch schon zuvor, zur Schutzgruppenabspaltung entsprechend schärfere Bedingungen erforderlich. Die Bildung des Pentamethincyanins **172** verlief erwartungsgemäß gut. Auch die Hydrolyse zum semicyclischen Pentadienal **173** funktionierte reibungslos. Es wurde auf die ganze vierstufige Sequenz bezogen eine Ausbeute von 28 % erzielt. Somit ist unsere Methode auch auf die Synthese von 1,4-Oxazinen anwendbar und macht eine weitere Klasse von Heterocyclen auf einfache und schnelle Weise zugänglich.

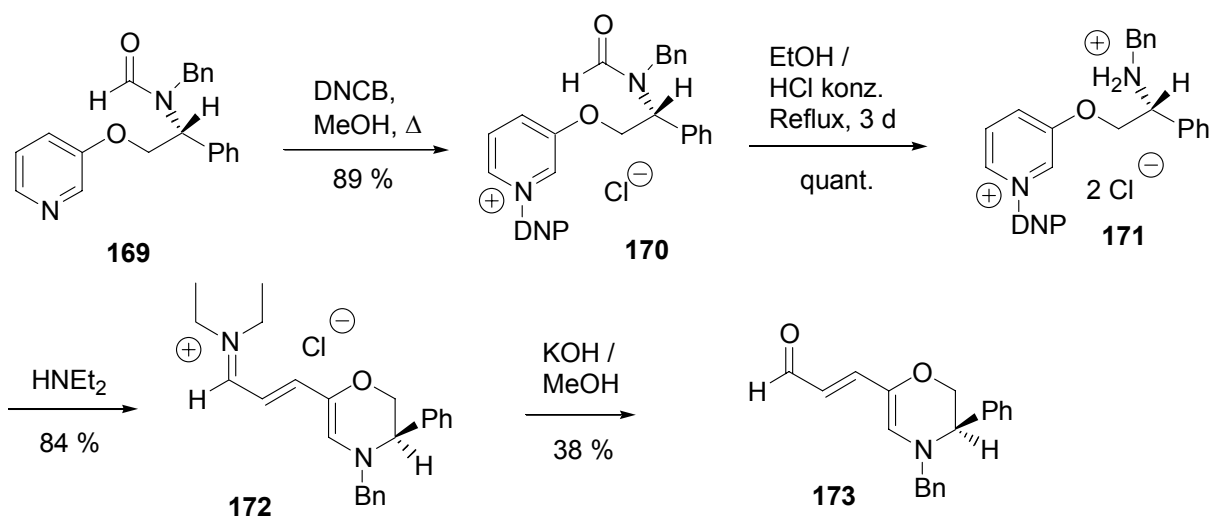


Abb. 52: 1,4-Oxazine

Synthese des Eduktes

Die Synthese des Eduktes verlief hier, wie auch schon bei den propylendithiosubstituierten Tetrahydropyridinen, unter Verwendung eines cyclischen Sulfamidats (**175b**). Dieses wurde mit Natrium-3-pyridinolat umgesetzt und sauer aufgearbeitet. Durch die Umsetzung mit dem enantiomerenreinen Sulfamidat wurde ein Stereozentrum in Position 3 der Seitenkette eingeführt. Wie schon zuvor erwähnt, war es nicht möglich, die Aminfunktion als Boc-Carbamat zu schützen. Anstattdessen erfolgte Umsetzung mit dem gemischten Anhydrid aus Essigsäure und Ameisensäure zum Formamid **169**.

Das hier eingesetzte cyclische Sulfamidat wurde aus D- α -Phenylglycin **177** gewonnen. **177** wurde in MeOH mit Thionylchlorid versetzt, dadurch wurde die Carbonsäurefunktion in den Methylester **178** überführt und im zweiten Schritt mittels NaBH₄ in 50 %igem EtOH zum D- α -Phenylglycinol **179** reduziert. Im dritten Schritt wurde durch Umsetzung mit Benzylbromid das Bromatom durch die Aminofunktion des Aminoalkohols nucleophil substituiert. In der letzten Stufe erfolgte die Cyclisierung durch Umsetzung mit Thionylchlorid und anschließender Oxidation zum Oxathiazolidindion **175b** mit Rutheniumchlorid und Natriumperiodat (analog Lit.^{103, 104}).

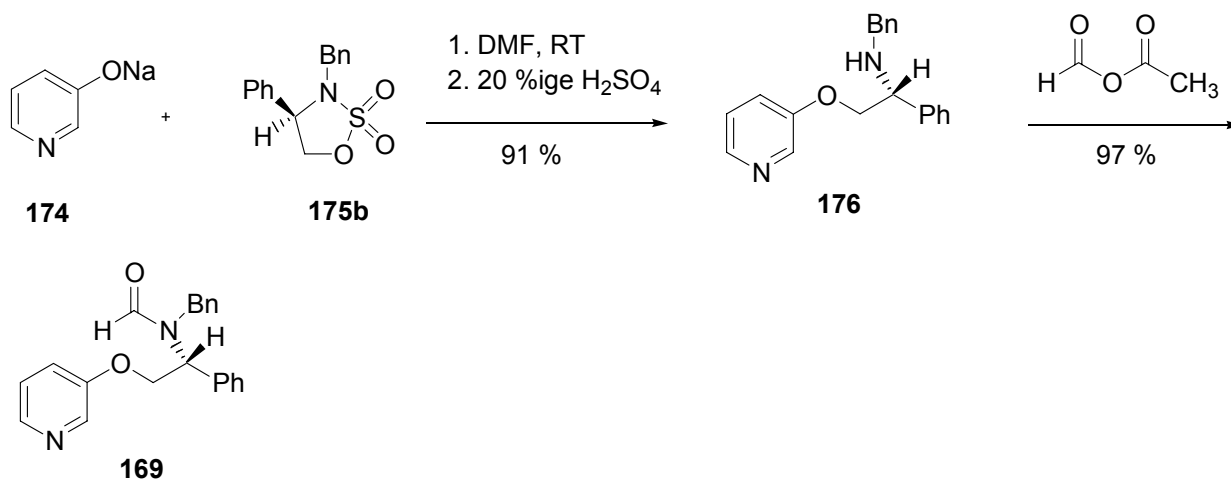
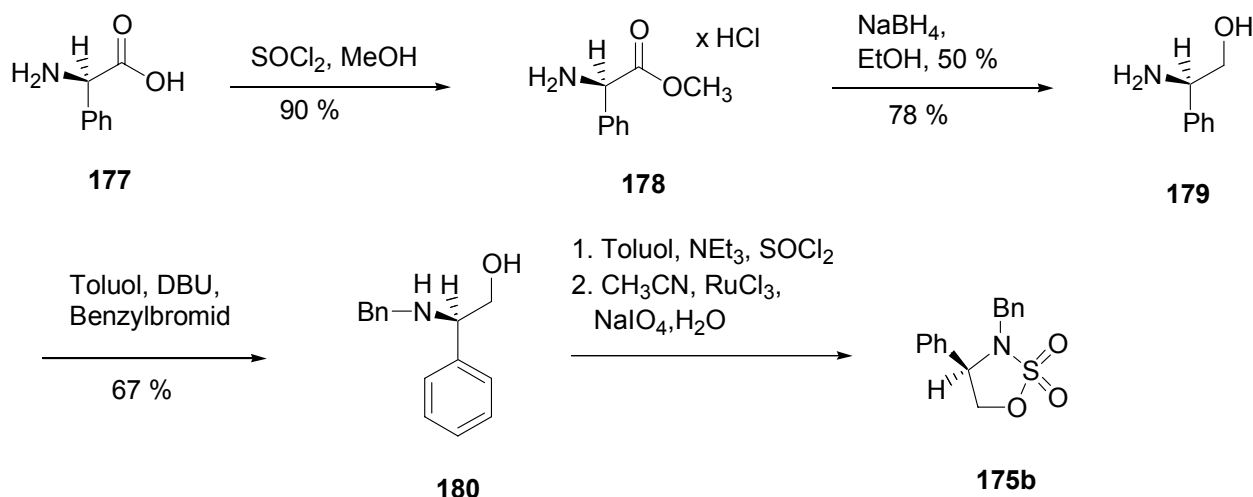


Abb. 53: Synthese des Eduktes

Abb. 54: Synthese des cyclischen Sulfamidats **175b**

3.1.2 S-Substitution: 1,4-Thiazine

Als nächstes beschäftigten wir uns mit einem Schwefelaustausch in Position 1 der Seitenkette, was zu Dihydro-1,4-Thiazinen führen sollte. Eduktverbindung war das Boc-geschützte 3-Pyridylsulfid **181**. Dieses wurde wiederum durch Umsetzung mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol ins *Zincke*-Salz **182** überführt, was jedoch nur mit einer Ausbeute von 53 % ablief. Die anderen Schritte funktionierten problemlos und lieferten als Endstufe das gewünschte Dihydro-1,4-Thiazin **185** in 33 %iger Ausbeute auf die gesamte Sequenz bezogen.

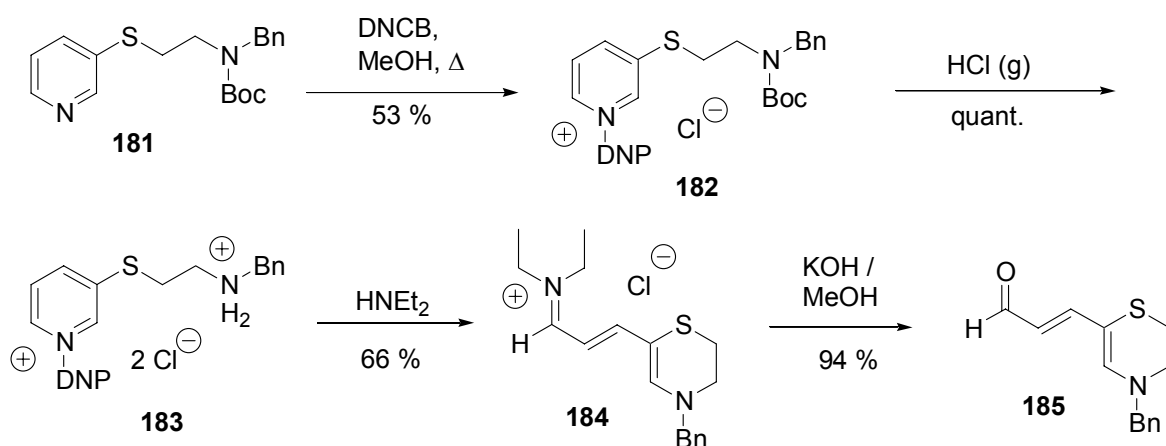


Abb. 55: Dihydro-1,4-Thiazine

Synthese des Eduktes

Die Synthese des Eduktes **181** für obige Reaktionssequenz verlief nach **Abb. 56**. Cysteamin, das aus dem käuflich zu erwerbenden Cysteamin-Dihydrochlorid **186** durch KO t -Bu in Methanol freigesetzt wurde, wurde mit Benzaldehyd kondensiert (analog Lit.^{24, 25, 26}). Das entstandene Imin wurde im nächsten Schritt mit NaBH₄ in einer Eintopfreaktion zum Amin reduziert. Nach wäßriger Aufarbeitung und Extraktion mit CH₂Cl₂ wurde durch Umsetzung mit Boc₂O ins Boc-Carbamat **188** überführt. Dabei fiel das Disulfid in 48 %iger Ausbeute an. Ferner entstand auch zu 33 % das Thiol **187** (R-SH), das sich säulenchromatographisch abtrennen ließ. Weiterhin ließ sich das Thiol quantitativ durch Oxidation mit Iodlösung ins Disulfid überführen und für die nachfolgende Reaktion verwenden. Hierbei wurde das Disulfid **188** nucleophil mittels 3-Lithiopyridin (analog Lit.²⁷) gespalten und somit elegant der Thioether **181** in 53 %iger Ausbeute und in lediglich zwei Schritten erhalten.

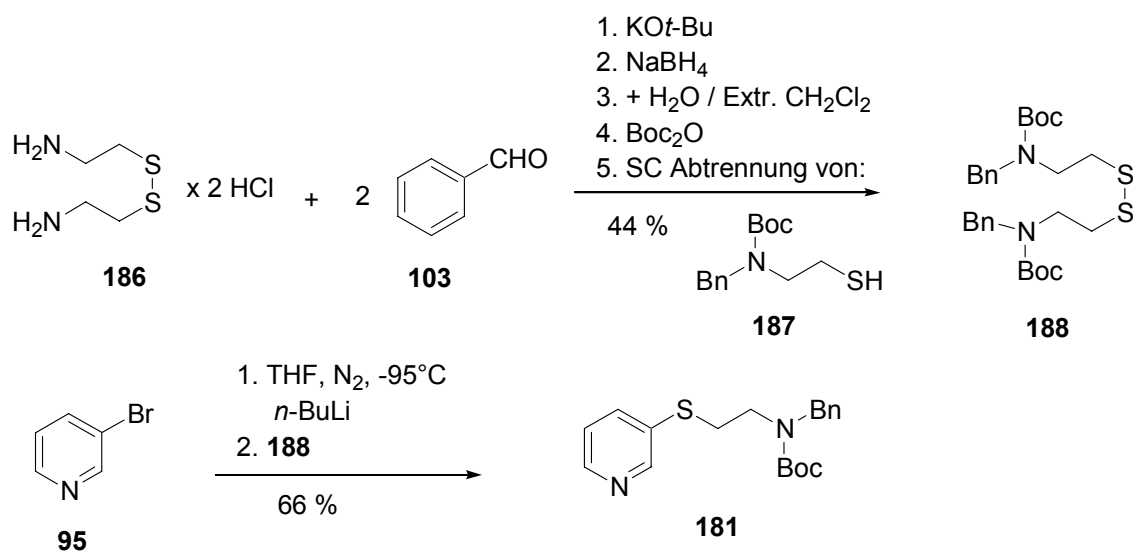


Abb. 56: Synthese des Eduktes

3.1.3 *N*-Substitution: *N*-Tosyl-Tetrahydropyrazine

In der nächsten Sequenz untersuchten wir die Eignung zur Synthese von Tetrahydropyrazinen. Dazu war es erforderlich, ein in Position 1 der Kette *N*-substituiertes Pyridin zu erhalten. Dieses (**189**) wurde der 4-stufigen Reaktionssequenz unterzogen (siehe **Abb. 57**). Bei der *Zincke*-Salz-Bildung ist anzumerken, daß unter den sonst üblichen Reaktionsbedingungen mit 24-stündigem Refluxieren, die Ausbeute lediglich 13 % betrug. Offensichtlich setzte das vorliegende Substitutionsmuster die

Reaktivität der Pyridinbase für den nucleophilen Angriff am positivierten C-Atom 1 des Chlordinitrobenzols soweit herab, daß die Ausbeute so stark abnahm. Erst durch eine Vervielfachung der Reaktionszeit ließ sich die Ausbeute auf 71 % steigern. Die weiteren Stufen der Sequenz verliefen problemlos. Es entstand das gewünschte Tetrahydropyrazinderivat **193** in einer Gesamtausbeute von 31 %.

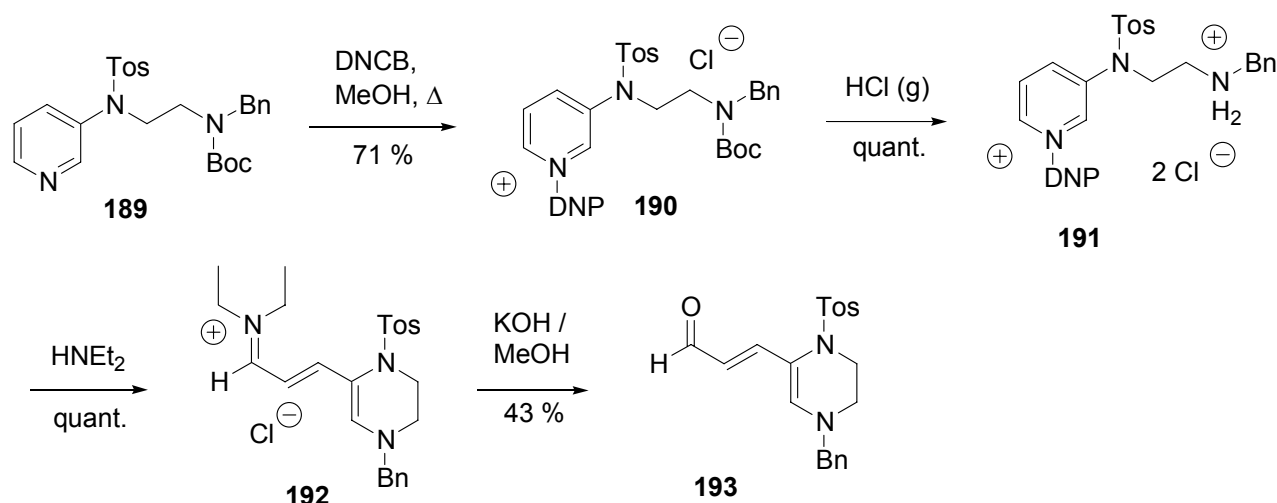


Abb. 57: N-Tosyl-Tetrahydropyrazine

Synthese des Eduktes

Die Synthese des Eduktes **189** zu obiger Reaktionsfolge erfolgte ähnlich wie bei den 1,4-Oxazinen durch den Angriff eines Nucleophils an ein cyclisches Sulfamidat und nachfolgende Behandlung mit 20 %iger Schwefelsäure. Hier handelte es sich bei dem Nucleophil um das Sulfonamidderivat **194** und bei dem cyclischen Sulfamidat um die Verbindung **195** (siehe **Abb. 58**). Anschließend wurde das entstandene tosylsubstituierte Amin **196** mit Boc_2O ins Boc-Carbat **189** überführt, das somit in lediglich zwei Stufen in 49 %iger Ausbeute anfiel.

Das Sulfonamid **194** wurde in einer Stufe durch Tosylierung von 3-Aminopyridin mittels Tosylchlorid gewonnen. Als Nebenprodukt bildete sich zu etwa 9 % das zweifach tosylierte Derivat. Das cyclische Sulfamidat **195** wurde wie auch schon bei **143b** und bei **175b** (analog Lit.^{103, 104}) gewonnen. Dazu wurde Benzylethanolamin durch Umsetzung mit Thionylchlorid unter Zusatz von Triethylamin in Toluol cyclisiert und mittels RuCl_3 und Natriummetaperiodat zum Oxathiazolidindion oxidiert.

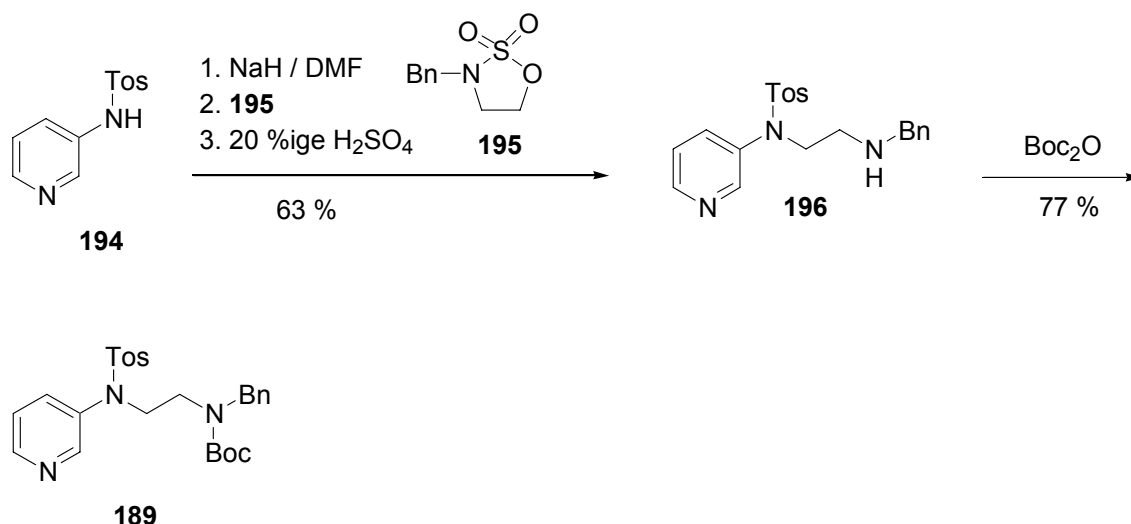
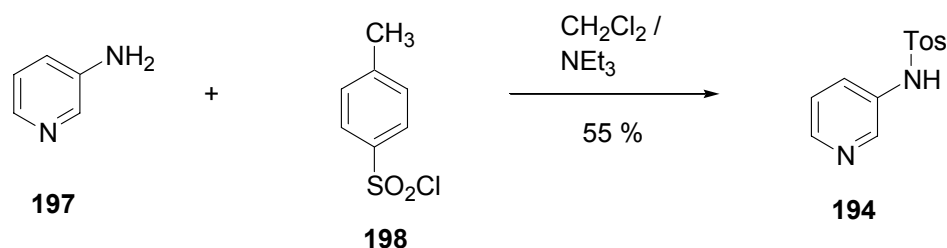
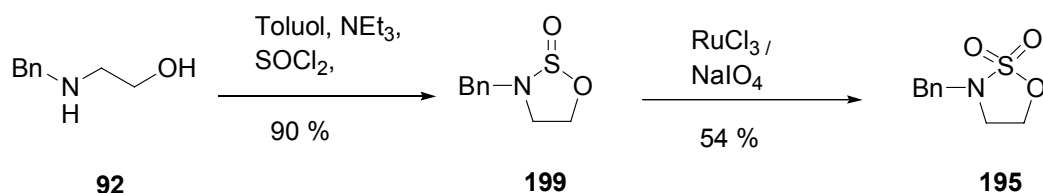


Abb. 58: Synthese des Eduktes

Abb. 59: Synthese des Sulfonamids **194**Abb. 60: Synthese des cyclischen Sulfamidats **195**

3.1.4 N-Substitution: Oxo-Tetrahydropyrazine

Da das Einführen eines Stickstoffatoms in die Seitenkette des Pyridins in der vorherigen Reaktionssequenz keinen nachteiligen Einfluß auf die Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion hatte und zur Bildung der Tetrahydropyrazine geführt hatte, wollten wir im folgenden Versuch die Verknüpfung der N-Funktion in Position 1 der Seitenkette weiter modifizieren. Wir verwendeten ein Startpyridin, bei dem die Stickstofffunktion als Amid vorlag (**200**) und untersuchten dessen

Reaktionsverhalten. Schon die *Zincke*-Salz-Bildung zu **201** funktionierte schlechter als sonst üblich mit einer Ausbeute von lediglich 67 %. Die Bildung des Pentamethincyanins **203** lief überhaupt nicht ab. Es konnte nur Diethylaminhydrochlorid zurückgewonnen werden. Unter schärferen Reaktionsbedingungen mit *n*-Butanol als höhersiedendem Lösungsmittel konnte nur ein uneinheitliches Gemisch isoliert werden. Auch das Primärprodukt der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion, das 2,4-Dinitroanilinderivat **204**, konnte nicht gewonnen werden. Somit ist dieses Substitutionsmuster ungeeignet und Oxo-Tetrahydropyrazine sind über diese Methode nicht zugänglich.

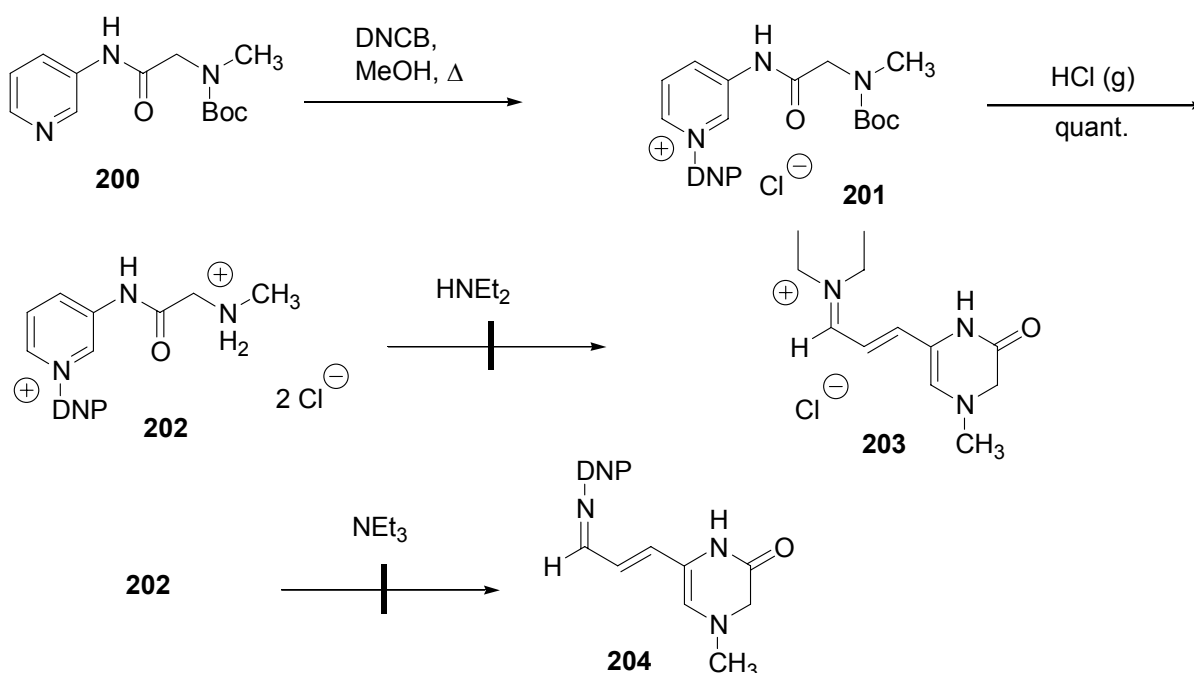


Abb. 61: Oxo-Tetrahydropyrazine

Synthese des Eduktes

Boc-Sarcosin **205** (siehe Abb. 62) wurde unter Zusatz von DCC mit 3-Aminopyridin in einem Schritt zum erforderlichen Edukt **200** umgesetzt. Die Reaktion lief mit 90 %iger Ausbeute ab.

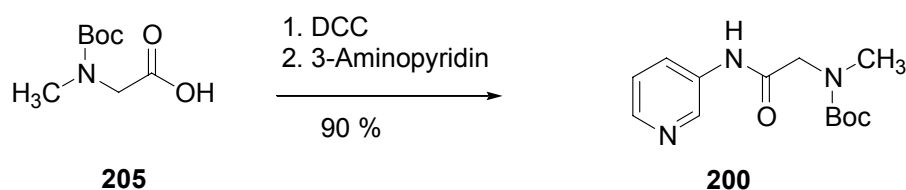


Abb. 62: Synthese des Eduktes

3.2 1,2 Heterocyclen

3.2.1 2,5-Dihydroisoxazole (O-N, fünfgliedrig)

In der nächsten Reaktionsfolge soll unsere Methode auf die Eignung zur Synthese von fünfgliedrigen Heterocyclen mit einer O-N-Einheit hin untersucht werden. Als Edukt verwendeten wir das aminooxymethylsubstituierte Pyridinderivat **206**. Hier verlief die *Zincke*-Salz-Bildung lediglich mit einer Ausbeute von 57 %. Sonst sind auf dieser Stufe eher nahezu quantitative Ausbeuten üblich. Das Entschützen lief problemlos ab, jedoch funktionierten alle nachfolgenden Reaktionen nicht mehr. Sowohl die Synthese des Pentamethincyanins **209**, als auch die Bildung des 2,4-Dinitroanilinderivates **210** schlugen fehl und lieferten uneinheitliche Produktgemische. Somit ist Methode zur Synthese von 2,5-Dihydroisoxazolen ungeeignet.

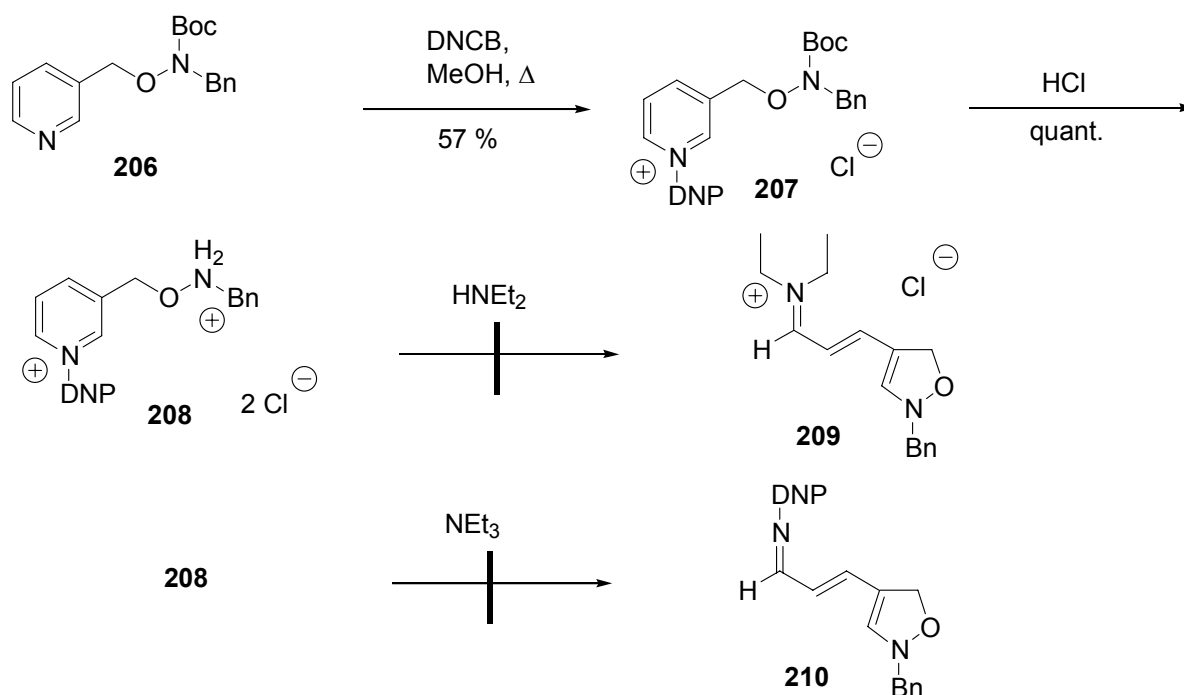


Abb. 63: 2,5-Dihydroisoxazole

Synthese des Eduktes

Die Synthese der Ausgangsverbindung verlief ausgehend von Benzaldehyd. Dieser wurde mit Hydroxylamin-Hydrochlorid nach Lit.^{117, 118} kondensiert und mit NaBH_3CN zum benzylierten Hydroxylamin-Derivat **212** reduziert (nach Lit.¹²⁰). Anschließend wurde mittels Boc_2O geschützt. Im folgenden Schritt wurde das Bromatom der Seitenkette von 3-(Brommethyl)pyridin-hydrobromid **57** durch die Sauerstofffunktion von **213** substituiert. Die Reaktion verlief unter Zusatz von NaH, um das Hydroxylamin zu deprotonieren und somit für den nucleophilen Angriff zu aktivieren. Als

Lösungsmittel wurde DMF gewählt. **206** war somit in vier Schritten und in 26 %iger Ausbeute zugänglich.

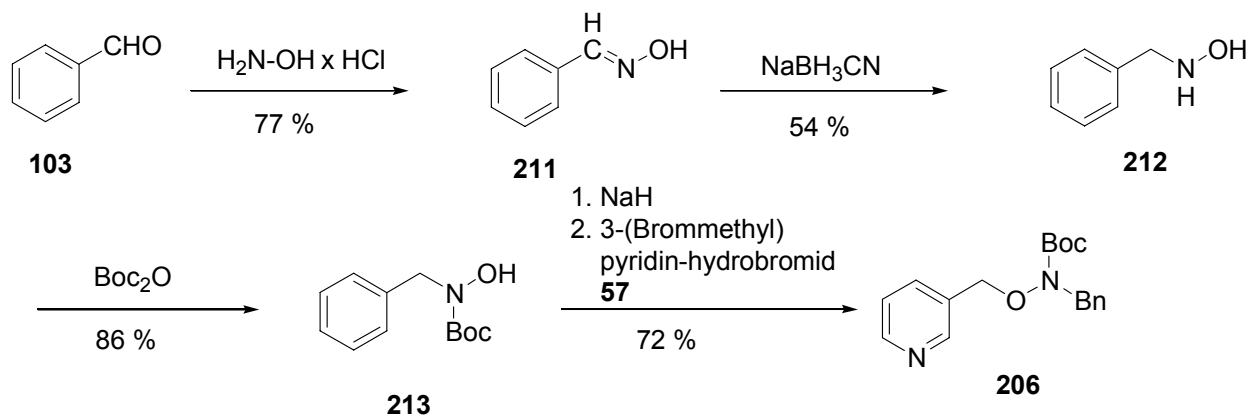


Abb. 64: Synthese des Edukte

3.2.2 5,6-Dihydro-2H-[1,2]oxazine (O-N, sechsgliedrig)

Als nächstes war die Synthese von sechsgliedrigen Heterocyclen mit einer O-N-Einheit geplant. Hier scheiterte die Reaktionsfolge jedoch schon auf einer frühen Stufe daran, daß das Edukt, das hydroxysubstituierte Aminooxyethyl-Pyridinderivat **214**, nicht greifbar war. Dies machte weitergehende Untersuchungen zunichte. Somit sind auch keine Aussagen zum Reaktionsverlauf der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion möglich.

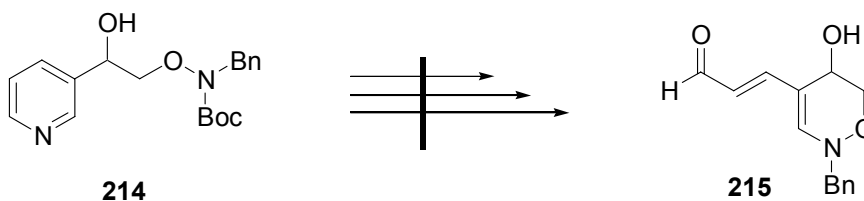


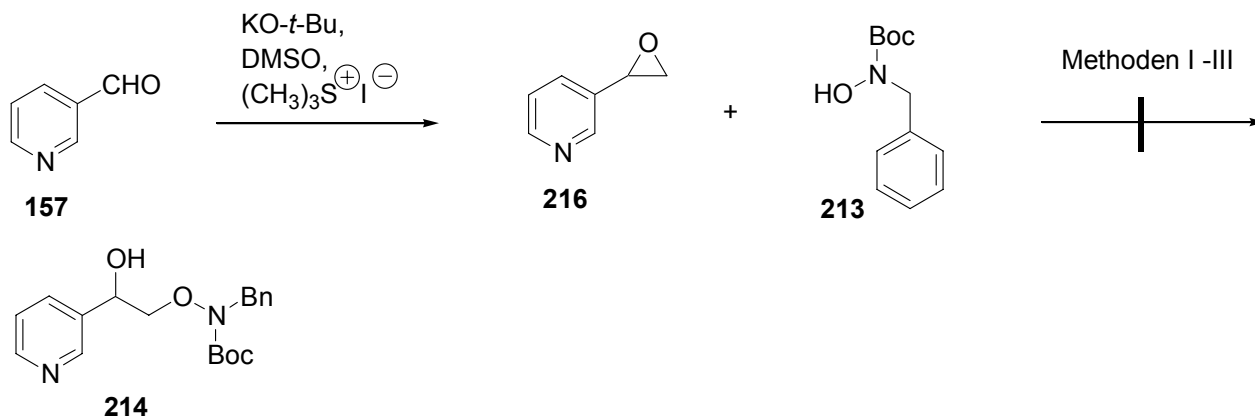
Abb. 65: 5,6-Dihydro-2H-[1,2]oxazine

Versuch zur Synthese des Eduktes

Zur Synthese der erforderlichen Eduktverbindung wurden zwei Wege ausprobiert. Beide schlugen fehl. Bei Variante I wurde zuerst analog Lit.^{123, 124} das Oxiran **216** dargestellt. Dieses sollte in einer Ringöffnungsreaktion mit dem Hydroxylaminderivat **213** unter Basenzusatz in die gewünschte Eduktverbindung **214** umgesetzt werden. Insgesamt probierten wir drei verschiedene Varianten aus, bei denen Natriumhydrid, Kaliumcarbonat und Kalium-*tert*-butylat zum Einsatz kamen. Es konnten jedoch nur entweder das Edukt **213**, Benzaldehyd oder uneinheitliche Gemische isoliert werden. Bei

der zweiten Variante wurde das Hydroxylamin **213** wiederum in drei verschiedenen Varianten unter Basenzusatz mit Allylbromid **217** umgesetzt. Dabei lieferten die Varianten mit Kaliumcarbonat und Kalium-*tert*-butylat als Basen gute Ergebnisse und lieferten mit Kalium-*tert*-butylat eine Ausbeute von 76 %. Im nächsten Schritt wurde durch Ozonolyse (analog Lit.^{28, 29}) in den Aldehyd **219** überführt. Anschließend sollte der Aldehyd mittels 3-Lithiopyridin, erzeugt aus 3-Brompyridin und *n*-BuLi, in den Alkohol **214** überführt werden, was jedoch nicht gelang.

Route I



Route II

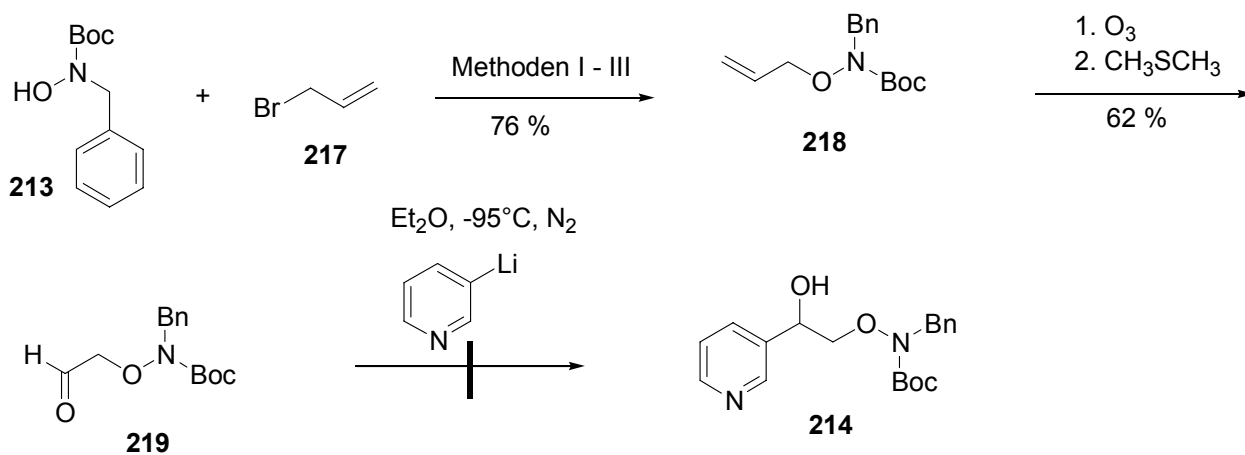


Abb. 66: Versuche zur Synthese der Eduktverbindung

3.2.3 1,4-Dihydro-2*H*-pyridazine (N-N, sechsgliedrig)

Zur Synthese von 1,4-Dihydro-2*H*-pyridazinen wurde vom Boc-geschützten Benzylhydrazid **220** ausgegangen. Zincke-Salz-Bildung und Entschützen mittels HCl-Gas funktionierten problemlos. Die Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion jedoch lieferte nicht das gewünschte Ergebnis. Es konnte lediglich das Hydrochlorid des Eduktes Diethylamin isoliert werden. Auch die Synthese des

Primärproduktes (des 2,4-Dinitroanilinderivates) **224** schlug fehl. Somit steht fest, daß unsere Methode zur Synthese von Dihydropyridazinen ungeeignet ist.

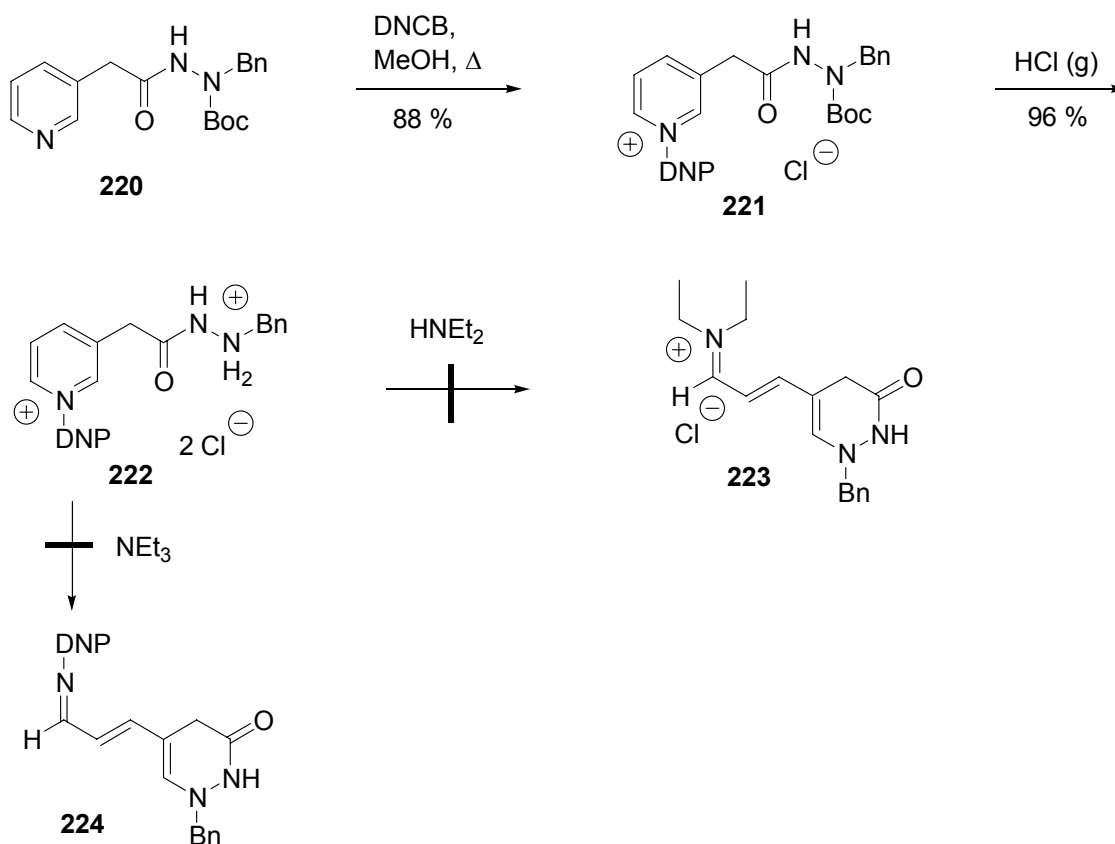


Abb. 67: 1,4-Dihydro-2H-pyridazinen

Synthese des Eduktes

Das Edukt für obige Reaktionssequenz wurde folgendermaßen gewonnen: **225** wurde durch Erhitzen mit Hydrazin-Hydrat (analog Lit.¹²⁷, alternativ: Lit.³⁰) ins Hydrazid **226** überführt. Anschließend erfolgte Kondensation mit Benzaldehyd nach Lit.^{129, 130} zum Hydrazon **227**. Die nachfolgende Reduktion zum benzylsubstituierten Hydrazin **228** gestaltete sich schwieriger als gedacht. Zuerst probierten wir die Variante nach Lit.¹³⁰, bei der unter Zusatz von Pd-C-Kat. (10 %) unter Wasserstoffatmosphäre bei 40 atm und 70 °C für 3 h reduziert wurde. Das gewünschte Produkt wurde zwar gewonnen, allerdings bei weitem nicht in der angegebenen Ausbeute (von 79 %), sondern lediglich in 22 %iger Ausbeute. Zum größten Teil lagen Verbindungen vor, deren Pyridinring zum Tetrahydropyridin reduziert war. Wir starteten umfangreiche Versuche, bei denen wir Katalysator, Temperatur und Druck modifizierten (siehe Tab. 5), um das benzylsubstituierte Hydrazin zu gewinnen. Dabei wurden überwiegend Verbindungen isoliert, deren Pyridinteil hydriert war oder die Ausbeute war zu gering. Auch Versuche, bei denen andere Katalysatoren wie Raney-

Nickel und Pt-Aktivkohle eingesetzt wurden, verliefen negativ. Eventuell kommen die starken Abweichungen zu Literaturangaben dadurch zustande, daß die verwendeten Katalysatoren eine variierende Aktivität aufweisen. Erst bei einem Hydrierversuch mit Pt-Aktivkohle wurde das gewünschte Produkt in der zwar immer noch schlechten, jedoch annehmbaren Ausbeute von 26 % gewonnen. Anschließend erfolgte durch Umsetzung mit Boc_2O die Überführung ins Boc-geschützte Derivat **220**.

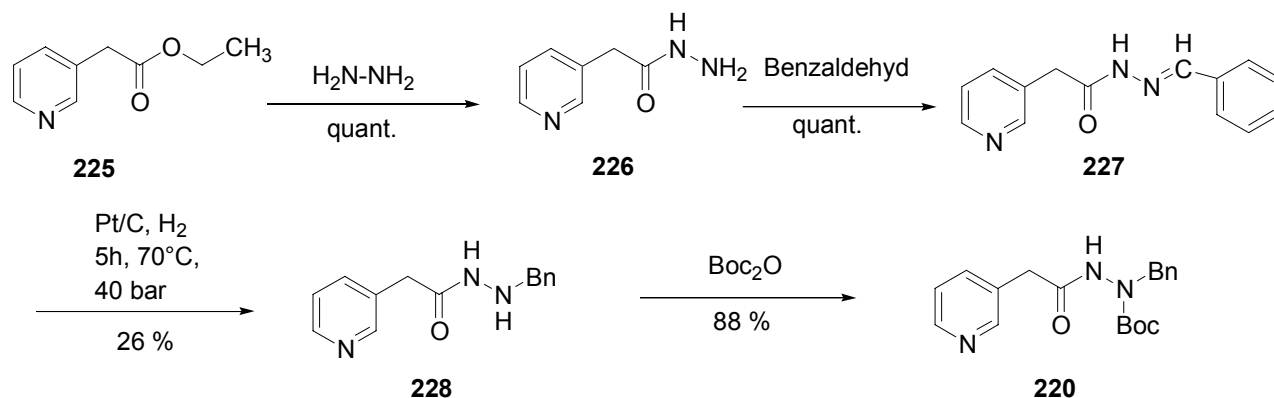
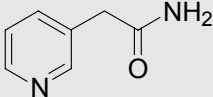


Abb. 68: Synthese des Eduktes

	Bedingungen	Ergebnis
Variante I	Pd/C-Kat. (10 %), 3 h, 70 °C, 40 bar	gewünschtes Produkt, Ausb. 22 %, Rest: Pyr. zum THP reduziert
Variante II	Pd/C-Kat. (10 %), 3 h, RT, 40 bar + 1 h, 60 °C, 40 bar	Pyr. zum THP reduziert
Variante III	Pd/C-Kat. (10 %), 1.75 h, 60 °C, 5 bar	<i>Bemerkung: neuen Kat. verwendet</i>
Variante IV	RaNi, 2 h, RT, 10 bar + 2 h, RT, 40 bar + 66 h, 70 °C, 40 bar	Pyr. teilweise reduziert
Variante V	Pd/C-Kat. (10 %), 1 h, 70 °C, 40 bar, doppelte Ansatzgröße	52 %  228A gewünschtes Produkt im Gemisch mit weiterer, unbekannter Substanz in minimaler Ausbeute
Variante VI	Pt-Aktivkohle-Kat., 5 h, 70 °C, 40 bar	gewünschtes Produkt, Ausb. 26 %

Tab. 5: Reduktionsversuche vom Hydrazon **227** zum Hydrazin **228**

3.2.4 2,5-Dihydropyridazine (N-N, sechsgliedrig)

Die Synthese von 2,5-Dihydro-pyridazinen schlug schon vor der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion als entscheidender Reaktion fehl. Schon die Bildung des *Zincke*-Salzes **230** mißlang. Es konnte jedoch das *Zincke*-Salz des Hydrolyseproduktes **232** isoliert werden (siehe Abb. 70). Es sind prinzipiell zwei Möglichkeiten denkbar, wie dessen Bildung zustande kam. Möglichkeit A wäre, daß das Hydrazon **229** zum Keton hydrolysiert wurde und dessen *Zincke*-Salz gebildet wurde oder Möglichkeit B, daß zuerst das *Zincke*-Salz des Hydrazons entstanden ist und dieses dann hydrolysiert wurde. Möglichkeit B ist die wahrscheinlichere, da das *Zincke*-Salz des Hydrazons **230** für die Hydrolyse durch den Elektronenzug des DNP-Restes aktiviert ist.

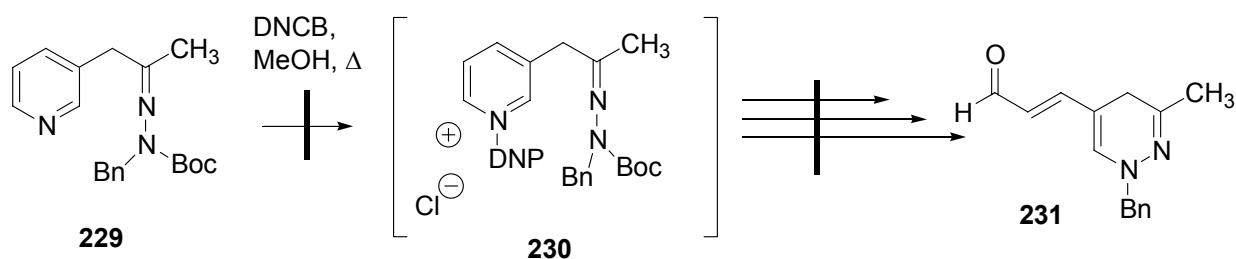


Abb. 69: 2,5-Dihydro-pyridazine

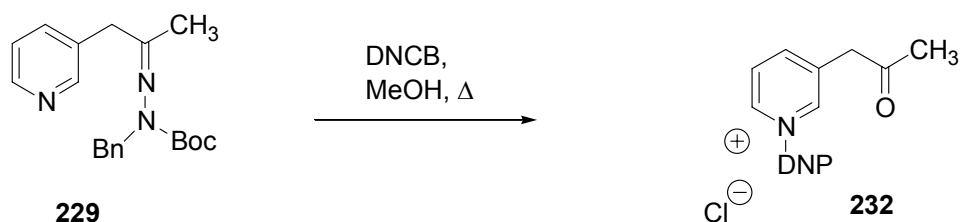


Abb. 70: Hydrolyse des Hydrazons und Bildung des *Zincke*-Salzes des Ketons

Synthese des Eduktes

Zur Synthese des benötigten Eduktes waren zwei Komponenten erforderlich: erstens das Boc-geschützte, benzylierte Hydrazinderivat **237** und zweitens 3-Pyridylaceton **239**. Das Hydrazin war zugänglich über das entsprechende Boc-geschützte Aminophthalimid **235**. Dieses wurde nach Lit.³¹ aus Phthalsäureanhydrid und *tert*-Butyl-carbazat hergestellt. Anschließend wurde über eine *Mitsunobu*-Reaktion benzyliert (vgl. Lit.^{37, 132}, als Überblick: Lit.^{32, 33, 34, 35, 36}). Dazu wurde Triphenylphosphin zu einer Lösung von Benzylalkohol, *N-tert*-Butyloxycarbonylaminophthalimid und DEAD (Diethylazodicarboxylat) in THF gegeben und 45 min gerührt. Das gebildete *N*-Benzyl-*N-tert*-butoxycarbonylaminophthalimid **236** wurde dann mittels Methylhydrazin nach Lit.³⁷

dephthaloyliert, wobei das 1-Benzyl-hydrazin **237** entstand. Es wurde die Methode mit Methylhydrazin verwendet, da dies zu einer saubereren und vollständigeren Reaktion führen soll als die Verwendung von Hydrazin-Hydrat. Die dreistufige Reaktionssequenz verlief in einer Ausbeute von 88 %. Parallel wurde 3-Pyridylelessigsäure-hydrochlorid analog Lit.^{38, 39} mit Natriumacetat und Acetanhydrid ins 3-Pyridylaceton **239** überführt (vgl. auch Lit.⁴⁰). Beide Komponenten, das Hydrazin **237** und das Keton **239**, wurden im nächsten Schritt mit 87 %iger Ausbeute miteinander kondensiert, wobei sich das gewünschte Hydrazon **229** bildete.

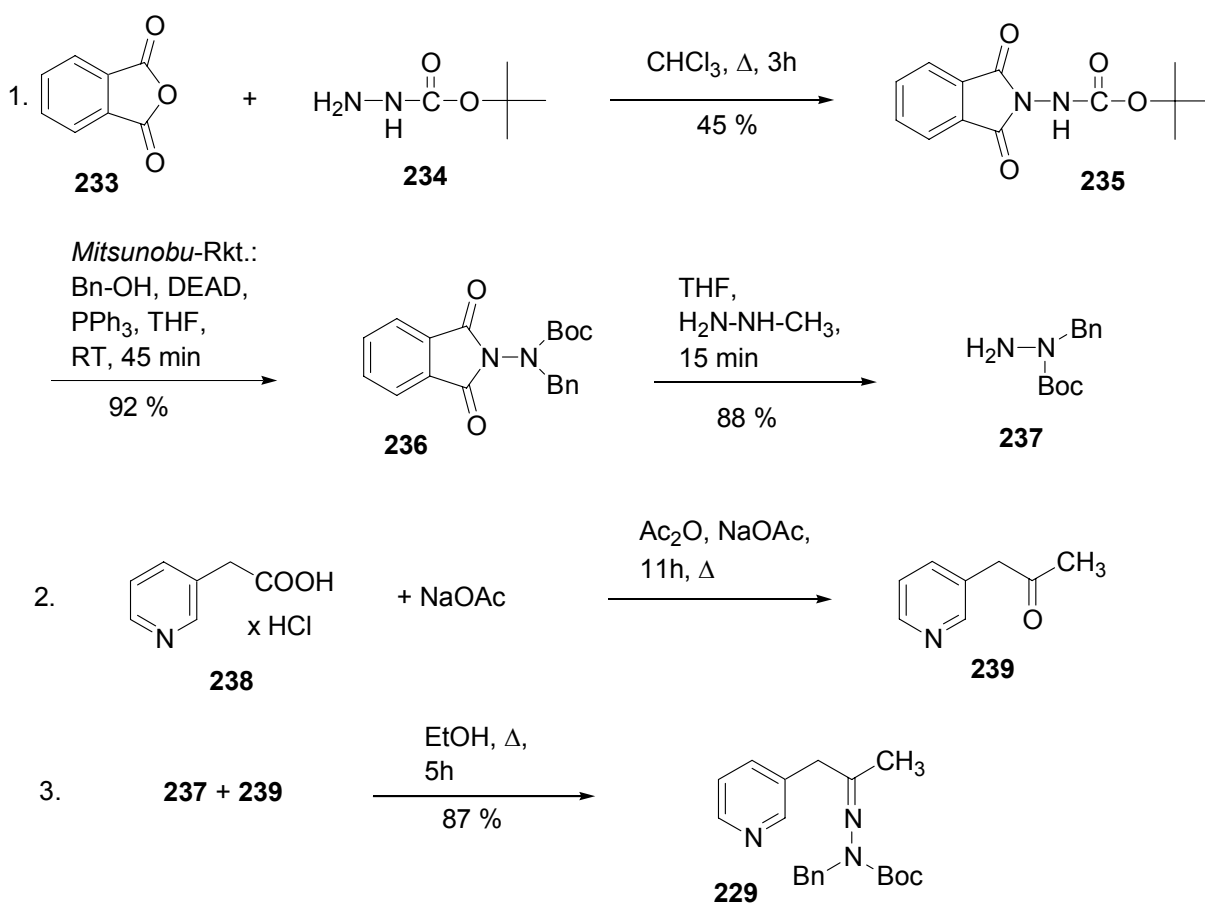


Abb. 71: Synthese des Eduktes

3.2.5 1,2,5,6-Tetrahydropyridazine (N-N, sechsgliedrig)

Eine weitere Reaktionsfolge, die daran scheiterte, daß das Startpyridin nicht verfügbar war, war die Reaktionsfolge, die zur Bildung von 1,2,5,6-Tetrahydropyridazinen geführt hätte. Somit war es nicht möglich die Reaktionssequenz auf die Eignung zur Synthese von 1,2-heteroatomsubstituierten 6-Ringen zu überprüfen, da sich jeweils die Eduktverbindungen nicht darstellen ließen.

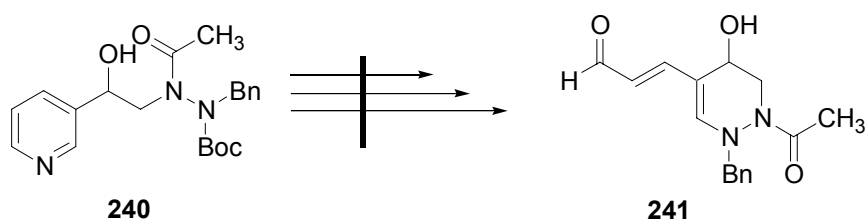


Abb. 72: 1,2,5,6-Tetrahydro-pyridazine

Versuch zur Synthese des Eduktes

Beim Versuch die Eduktverbindung **240** zu synthetisieren gingen wir so vor, daß wir das bereits zuvor eingesetzte Hydrazinderivat **237** acetylierten und in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit Allylbromid unter Basenzusatz alkylierten. Hier wurden zwei Basen ausprobiert. Die besten Ergebnisse wurden mit Kalium-*tert*-butylat erzielt. NaH war auch geeignet, jedoch lieferte die Verwendung von Kalium-*tert*-butylat die bessere Ausbeute (92 %). Die anschließende Ozonolyse (vgl. Lit.^{28, 29}) ergab den gewünschten Aldehyd **244**. Der nachfolgende Versuch einer Umsetzung mit 3-Lithiopyridin zum Alkohol **240** mißlang. Es konnte nur ein unübersichtliches Gemisch isoliert werden.

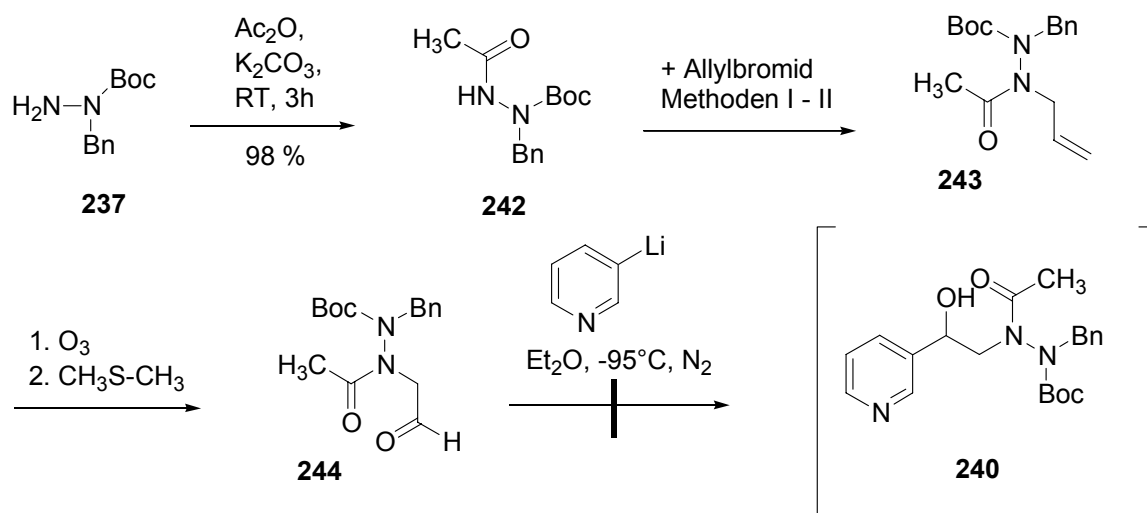


Abb. 73: Versuch zur Synthese des Eduktes

4 Aromaten-anellierte Heterocyclen

4.1 1,4-Dihydrochinoline

4.1.1 4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit primärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)

In den folgenden Experimenten sollte geprüft werden, ob unsere Synthesemethode auch auf aromaten-anellierte Systeme anwendbar ist. Wir begannen mit der Untersuchung von Pyridinderivaten, die zur Bildung von 4-Hydroxy-1,4-dihydrochinolinen führen sollten. Hier wurde abweichend vom bisherigen Konzept als Startpyridin ein Boc-geschütztes primäres Amin eingesetzt, um gegebenenfalls nach Ringschluß eine Aromatisierung zum Chinolin zu ermöglichen. Das Startpyridin **245** (siehe Abb. 74) war über eine C1-Brücke an einen Benzolring geknüpft, der in ortho-Stellung mit der Boc-geschützten Aminofunktion versehen war. Nach Überführung ins *Zincke*-Salz und Entschützen lag die Aminfunktion somit als primäre Aminogruppe vor. Anschließend erfolgte die Umsetzung mit Diethylamin. Dabei wurde nicht das gewünschte 1,4-Dihydrochinolin **248** gebildet, es konnten jedoch geringe Mengen (Milligrammbereich) zweier Produkte isoliert werden. Dabei handelte es sich um die beiden Chinolinderivate **250** und **251**, deren Struktur durch NMR und MS-Untersuchungen bestätigt wurde. Man könnte sich deren Entstehung dadurch vorstellen, daß zuerst das 1,4-Dihydrochinolin **248** gebildet wird, aus diesem Wasser eliminiert wird und Hydrolyse zum α,β -ungesättigten Aldehyd **250** eintritt. Durch eine Retro-Aldol-Reaktion könnte sich **251** bilden. Die beabsichtigte Wasserabspaltung trat also schon unter den Bedingungen der Cyclisierung ein. Dies führte jedoch nicht zu einer präparativ brauchbaren Methode. Bei der Umsetzung des *Zincke*-Salzes mit Triethylamin ließ sich kein einheitliches Produkt isolieren.

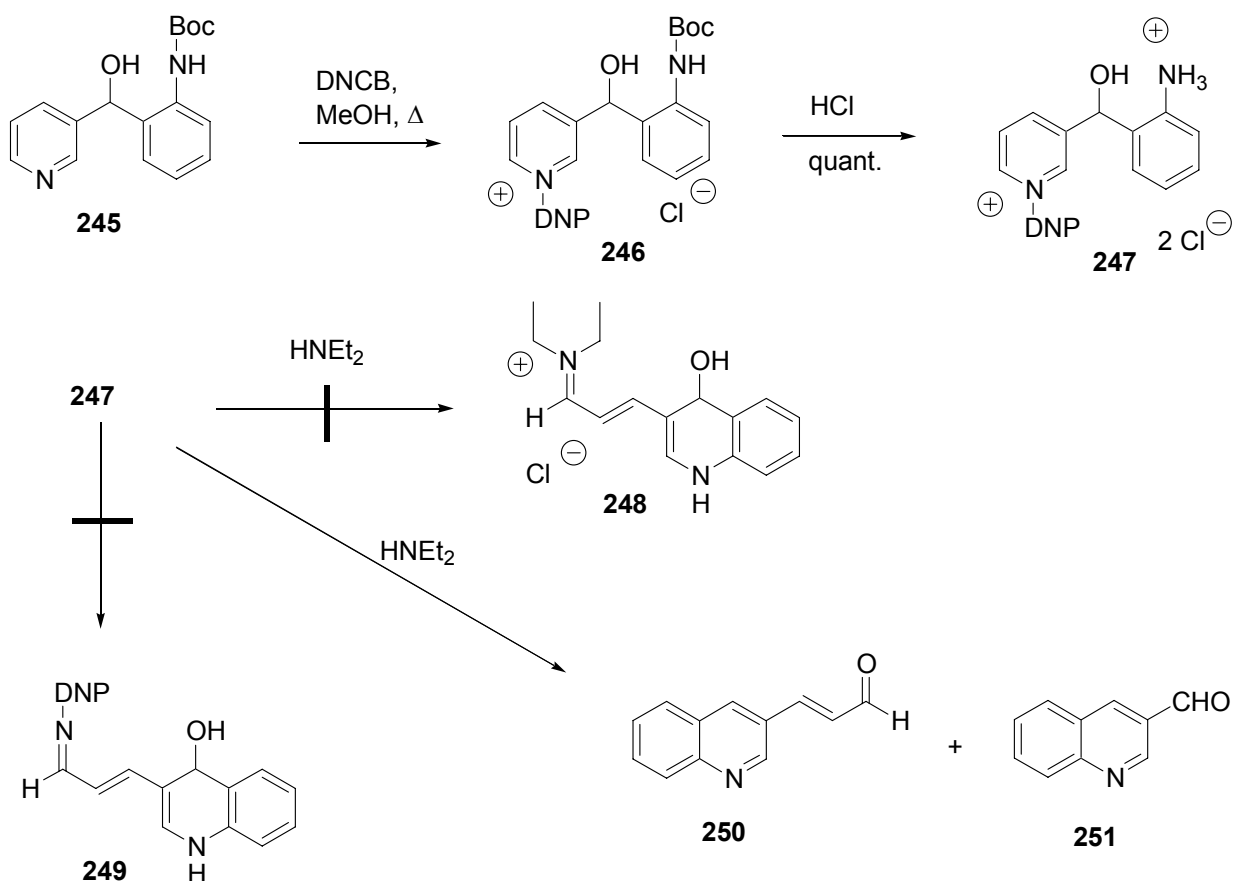


Abb. 74: 4-Hydroxy-1,4-dihydroquinoline

Synthese des Eduktes

Die Synthese des Startpyridins verlief ausgehend von Anilin. Dieses wurde durch Umsetzung mit Boc₂O (vgl. Lit.⁴¹) ins geschützte Anilin **253** überführt. Im nächsten Schritt wurde analog Lit.¹³⁹ in ortho-Position mit 3-Pyridincarbaldehyd verknüpft und somit der Alkohol **245** erhalten. Der letzte Schritt der Reaktion lief zwar nur in 27 %iger Ausbeute ab, jedoch war **253** in großer Menge günstig verfügbar und somit stellte dies kein Problem dar. Außerdem war auf dieser Syntheseroute das Startpyridin in lediglich zwei Stufen verfügbar.

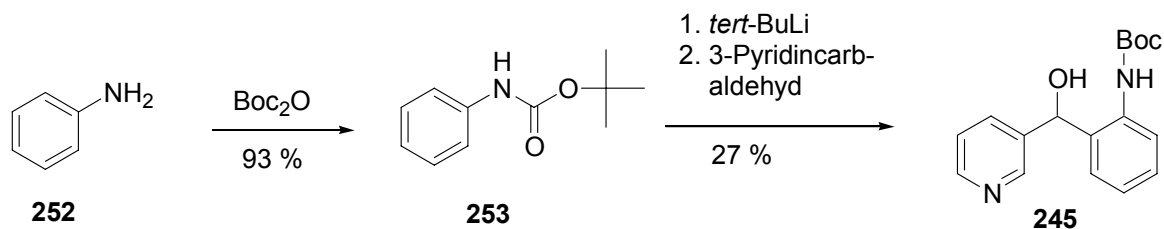


Abb. 75: Synthese des Eduktes

4.1.2 4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit sekundärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)

Im zweiten Experiment wollten wir überprüfen, ob unsere Reaktionsmethode zur Synthese von 1,4-Dihydrochinolinen besser geeignet ist, wenn nach dem Entschützen eine sekundäre Aminogruppe vorliegt. Um dies zu untersuchen, verwendeten wir als Startpyridin **254**, das sich vom Startpyridin der letzten Sequenz lediglich durch eine zusätzliche Methylgruppe am Anilinstickstoff unterscheidet. Wiederum wurde das Startpyridin ins *Zincke*-Salz (**255**) überführt und entschützt. Nach Umsetzung mit Diethylamin und Triethylamin entstanden diesmal interessanterweise nicht die geplanten Verbindungen, sondern die Verbindungen **257** und **258**, bei denen lediglich die OH-Gruppe fehlte (in etwa 20 %iger Ausbeute). Die Verbindungen wurden also reduziert. Da jedoch im Reaktionsverlauf keine Reduktionsmittel zugegen waren, können wir uns deren Entstehung nur dadurch erklären, daß eine Disproportionierung stattgefunden hat. Dabei müßte also ein Teil der Moleküle oxidiert und ein anderer Teil reduziert worden sein. Oxidationsprodukte wurden allerdings keine isoliert.

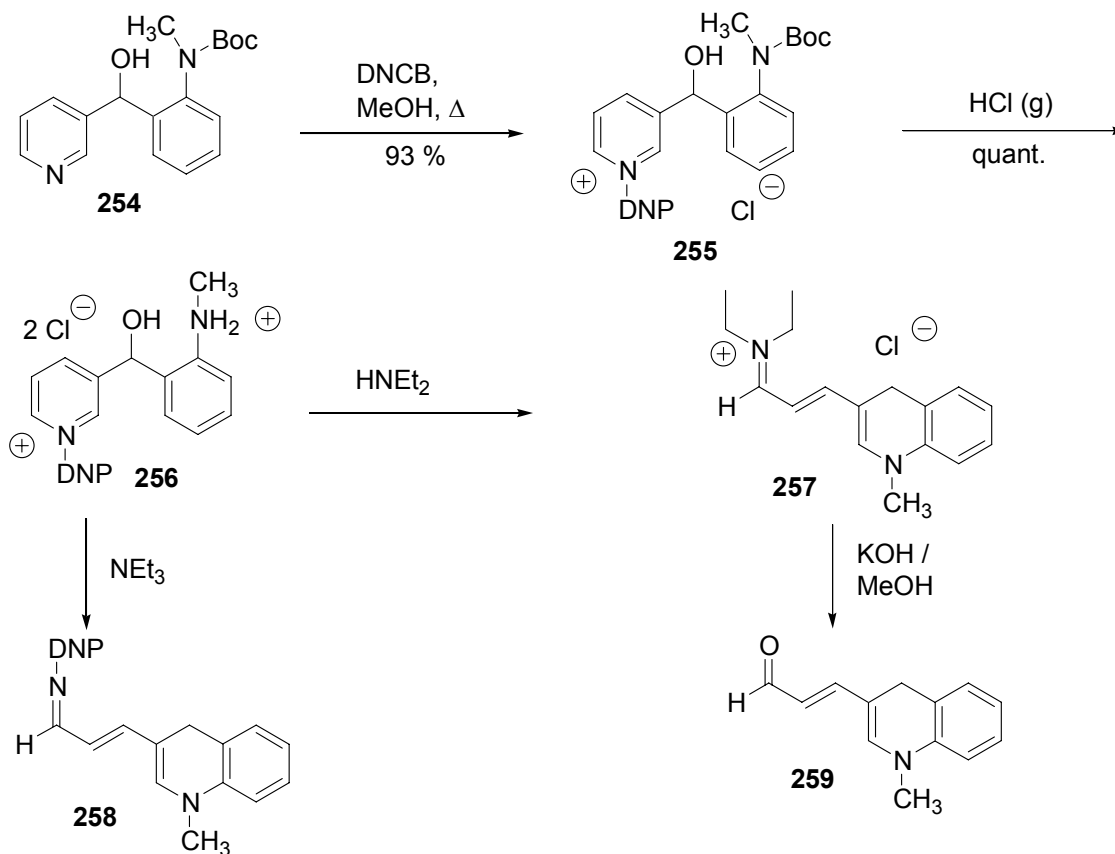


Abb. 76: 1,4-Dihydrochinoline

Synthese der Eduktes

Die Synthese des Startpyridins **254** gelang in nur einem Schritt durch die Lithiierung von **260**, dessen Synthese im Abschnitt 4.3 Indole beschrieben wird, und nachfolgende Umsetzung mit 3-Pyridincarbaldehyd in 68 %iger Ausbeute.

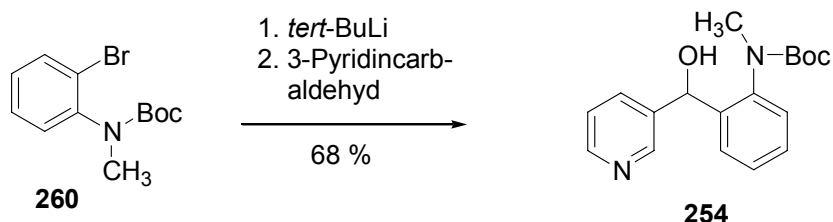


Abb. 77: Synthese des Eduktes

4.1.3 1,4-Dihydrochinoline (Startpyridin ohne Hydroxyfunktion)

In der nächsten Reaktionsfolge wurde ein nicht hydroxyliertes Startpyridin verwendet, um auf Stufe der Dihydrochinoline Probleme, die sich aus einer Aromatisierung durch Wasserabspaltung oder einer Reduktion der Hydroxyfunktion ergeben, zu umgehen. Die Ausgangsverbindung **261** mußte wiederum als Formamid geschützt werden. *Zincke*-Salzbildung und Entschützen funktionierten erwartungsgemäß gut. Auch das Pentamethincyanin **264** und das Dinitroanilinderivat **265** wurden gebildet. Die Hydrolyse zum Pentadialenal **266** lieferte zwar die gewünschte Verbindung, diese lag jedoch im Gemisch mit zwei weiteren Aldehyden vor und war nur in sehr geringer Ausbeute entstanden. Das Dinitroanilinderivat entstand in 25 %iger Ausbeute.

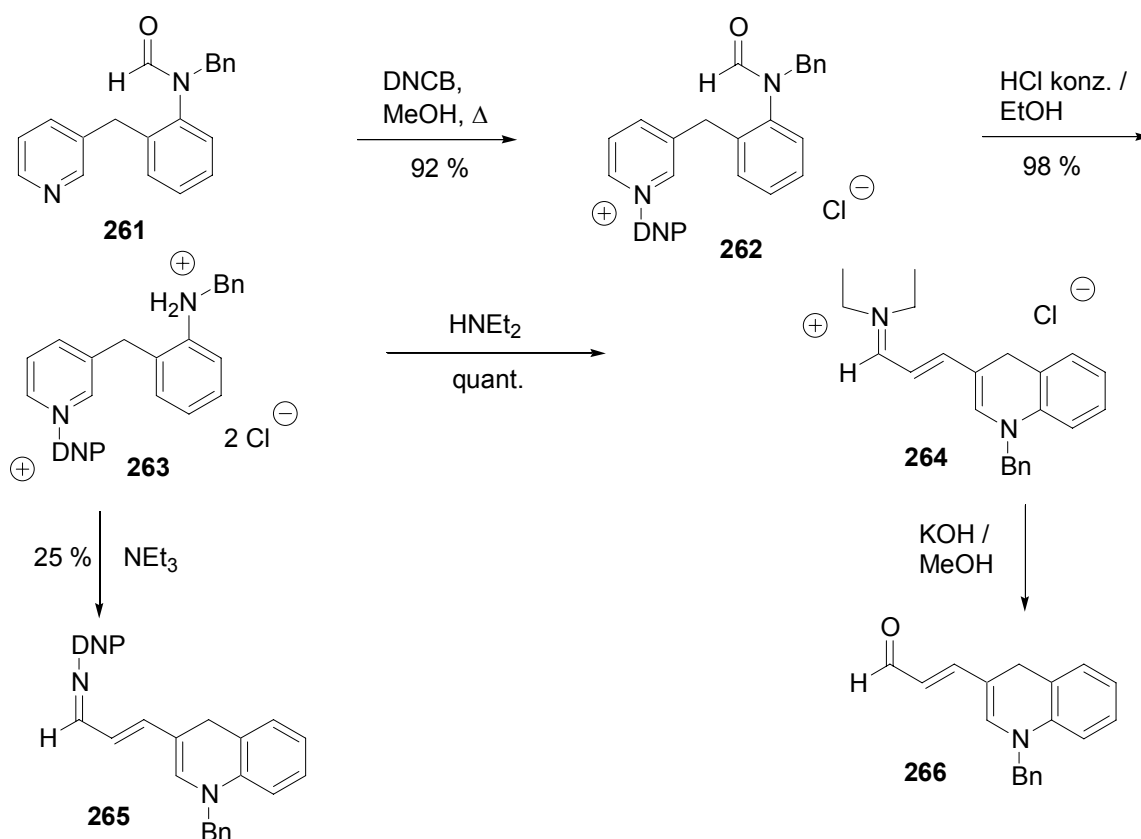


Abb. 78: 1,4-Dihydrochinoline (ohne Hydroxyfunktion)

Synthese des Eduktes

Die Synthese der Eduktverbindung für obige Reaktionssequenz gestaltete sich schwieriger als geplant. Zuerst sollte das Anilinderivat **269** gewonnen werden. Dazu waren von *Carde et al.* zwei Methoden beschrieben (vgl. Lit.¹⁴⁰). Die erste ging vom Nitroalkohol **267** aus, der auf direktem Wege hydrolytisch unter Zusatz von HCl und Pd-C-Katalyse ins gewünschte Anilin **269** überführt wurde. Dabei wurde zwar das Anilin gewonnen, allerdings in der nicht akzeptablen Ausbeute von 18 %. Bei der zweiten Methode erfolgte eine schrittweise Reduktion, bei der zuerst die Nitrogruppe reduziert wurde und anschließend die Hydroxyfunktion reaktiv entfernt wurde. Dabei lief der erste Schritt zu Verbindung **268** mit gutem Erfolg ab. Der zweite Schritt ergab ein Produktgemisch, das sich chromatographisch schlecht trennen ließ, in einer ebenfalls inakzeptablen Ausbeute. Eine Variante ausgehend von **268** (analog Lit.⁴²) über eine Reduktion mit Zinkstaub in Essigester führte zu den *N*-acetylierten Derivaten und nicht zu **269**. Als weitere Möglichkeiten zur Reduktion von **268** zu **269** fanden wir drei Varianten unter Verwendung von Phosphorverbindungen und Jodwasserstoffsäure (analog. Lit.^{43, 44, 45}). Davon erbrachte die Umsetzung analog Lit.⁴³ mit Unterphosphoriger Säure und Jodwasserstoffsäure den gewünschten Erfolg und machte **269** in 45 %iger Ausbeute verfügbar. Nachfolgend erfolgte eine Benzylierung am Stickstoff nach bekanntem

Schema und ein Schützen der sekundären Aminfunktion als Formamid. Daß diese Reaktion, die normalerweise mit guten Ausbeuten ablief, in diesem Fall nur 23 % ergab, überraschte.

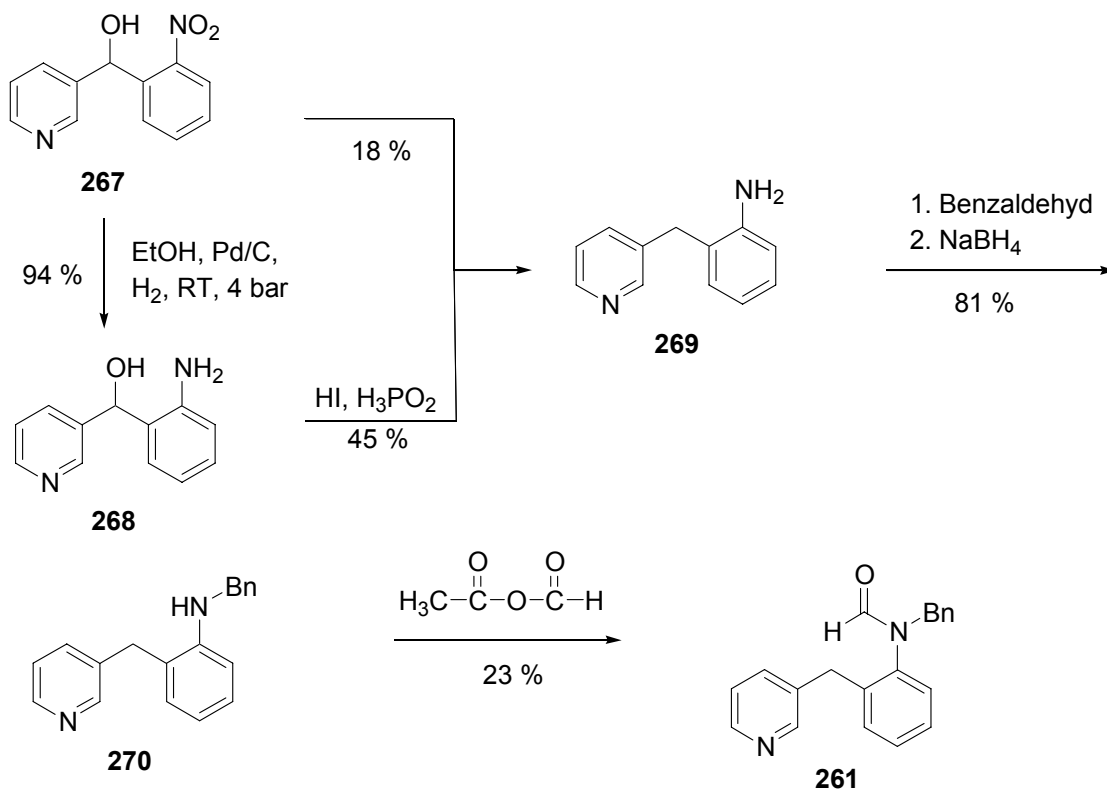


Abb. 79: Synthese des Eduktes

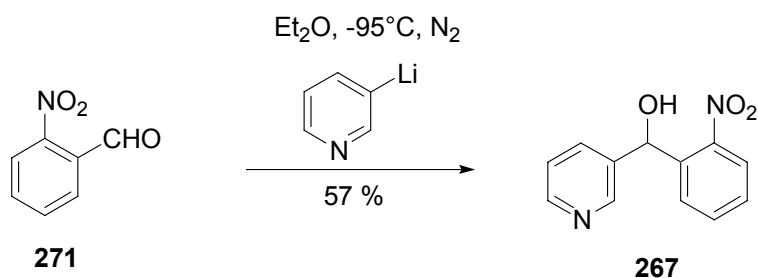


Abb. 80: Herstellung von **267**

4.2 1,2-Dihydroisochinoline

Als nächstes sollte ausgehend von dem Pyridinderivat **272** überprüft werden, ob unsere Methode zur Synthese von 1,2-Dihydroisochinolinen geeignet ist. Das Startpyridin wurde der gewohnten Sequenz unterzogen. Die *Zincke*-Salz-Bildung verlief mit geringerer Ausbeute als sonst (68 %). Von den

nachfolgenden Reaktionen verlief keine erfolgreich. Bei der Umsetzung mit HNEt_2 wurde nur das Amin-Hydrochlorid gewonnen, bei der Umsetzung mit NEt_3 wurde lediglich Dinitroanilin isoliert. Auch eine Eintopf-Reaktion bestehend aus Umsetzung mit HNEt_2 und sofortiger nachfolgender Hydrolyse verlief negativ. Somit ist unsere Methode zur Synthese von 1,2-Dihydroisochinolininen nicht geeignet.

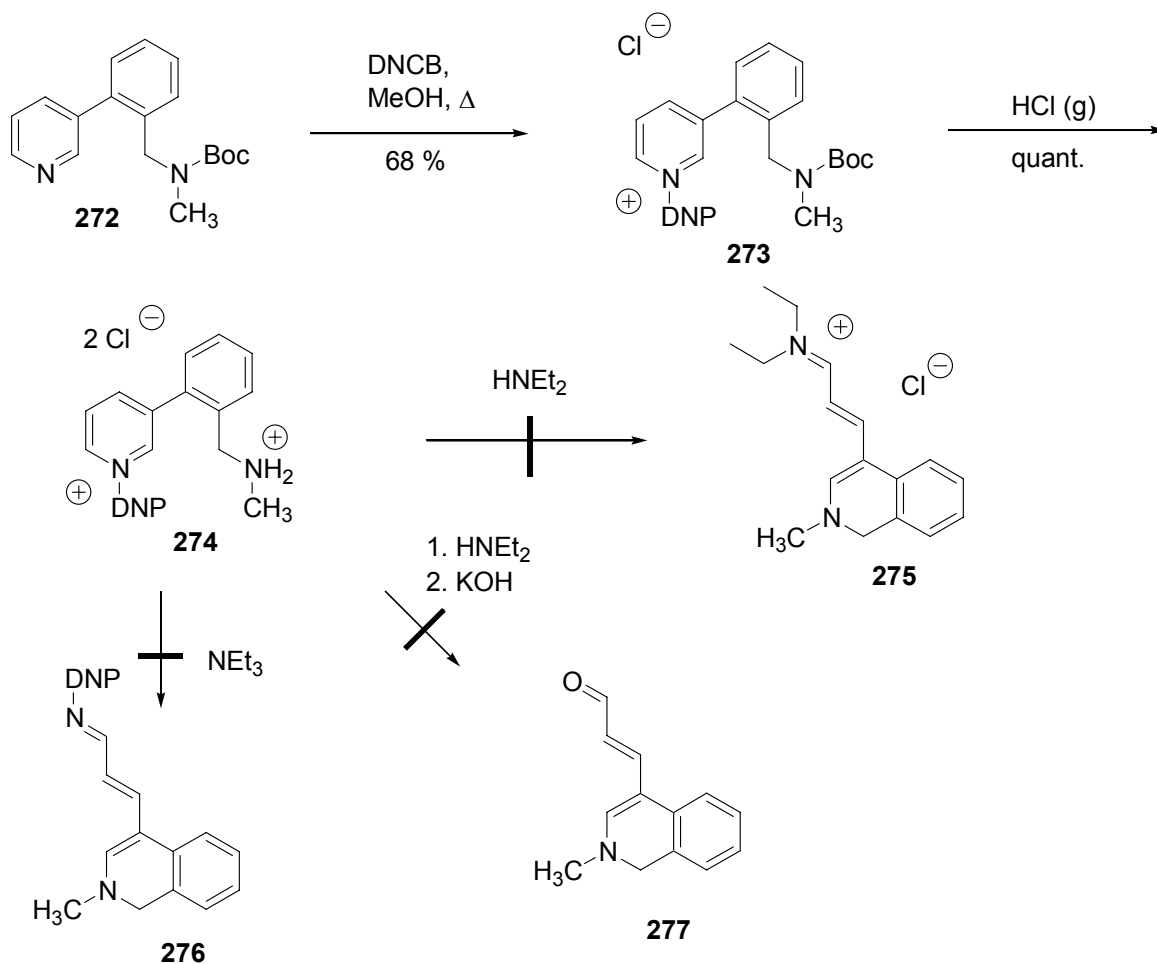


Abb. 81: 1,2-Dihydroisochinoline

Synthese des Eduktes

Das Startpyridin für obige Reaktionssequenz wurde ausgehend von 2-Brombenzylamin gewonnen, welches aus dem käuflich erworbenen Hydrochlorid durch Na_2CO_3 -Lösung und Extraktion mit CH_2Cl_2 freigesetzt wurde. Durch Umsetzung mit Boc_2O (analog. Lit.¹⁴³) wurde ins Caramat **279** überführt und anschließend unter Zusatz von NaH mit Methyljodid methyliert (vgl. Lit.⁴⁹). In einer *Suzuki*-Reaktion (analog Lit.¹⁴⁴ vgl. auch Lit.^{46, 47, 48}) erfolgte mit Diethyl(3-pyridyl)-boran eine Umsetzung zur Zielverbindung **272**. Über die *Suzuki*-Reaktion lassen sich Biarylkupplungen zwischen Arylboronsäurederivaten und Organohalogenverbindungen unter Knüpfung von

C-C-Einfachbindungen durchführen. Dazu ist Palladiumkatalyse erforderlich. Die Reaktion verlief unter 5-stündigem Erhitzen in Dimethoxyethan und unter Zusatz einer Base (Na_2CO_3).

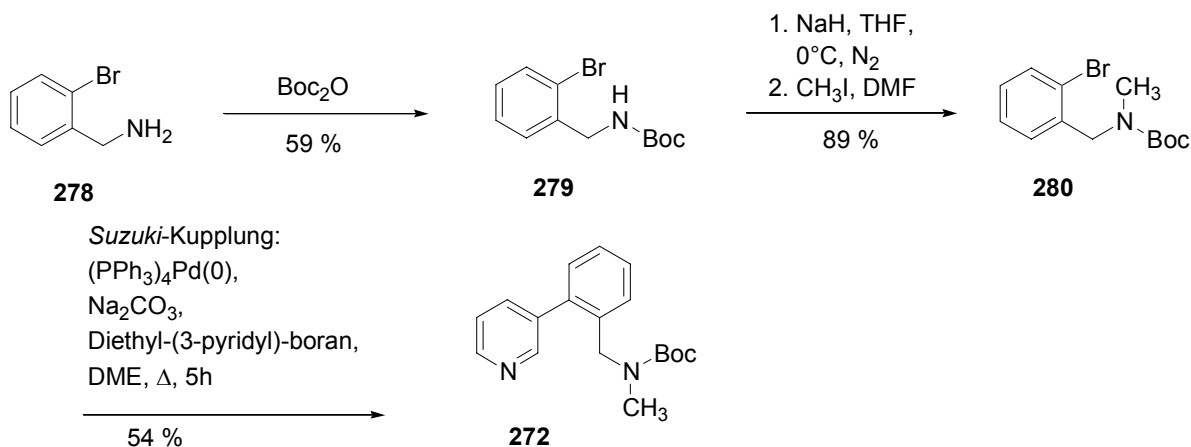


Abb. 82: Synthese des Eduktes

4.3 Indole

Die dritte heterocyclische Stoffklasse als Zielverbindungen im Bereich der aromaten-anellierten Verbindungen waren die Indole. Hierzu war ein Startpyridin erforderlich, das direkt mit einem Benzolring verknüpft und in ortho-Stellung aminosubstituiert war. Leider verlief auch bei dieser Sequenz die Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion nicht wie geplant und lieferte statt der gewünschten Indolderivate uneinheitliche Gemische.

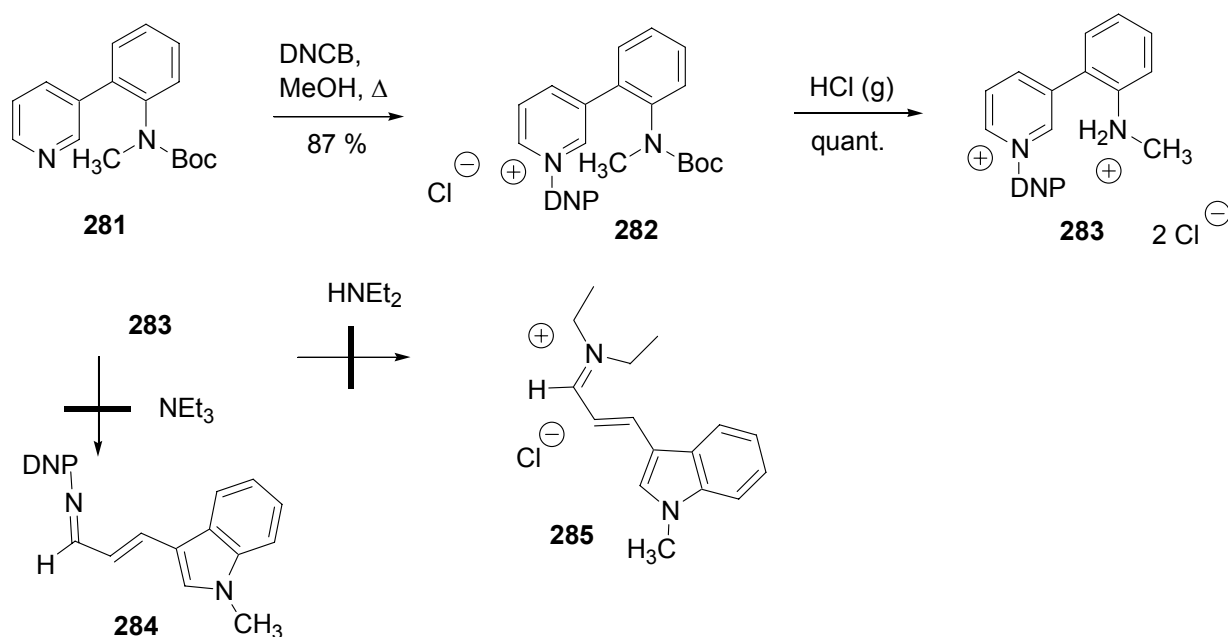


Abb. 83: Indole

Synthese des Eduktes

Die Synthese des Startpyridins **281** verlief ausgehend vom käuflich erhältlichen 2-Bromanilin. Dieses wurde ins Boc-geschützte Derivat **287** überführt und anschließend mittels Methyljodid unter NaH-Zusatz methyliert (analog Lit.⁴⁹). Anschließend wurde in einer *Suzuki*-Kupplung analog Lit.¹⁴⁸ (interessant auch Lit.^{50, 46, 47, 48}) mit Diethyl-(3-pyridyl)boran gekoppelt und die erforderliche Eduktverbindung **281** erhalten. Diese war somit in drei Stufen in 36 %iger Gesamtausbeute verfügbar.

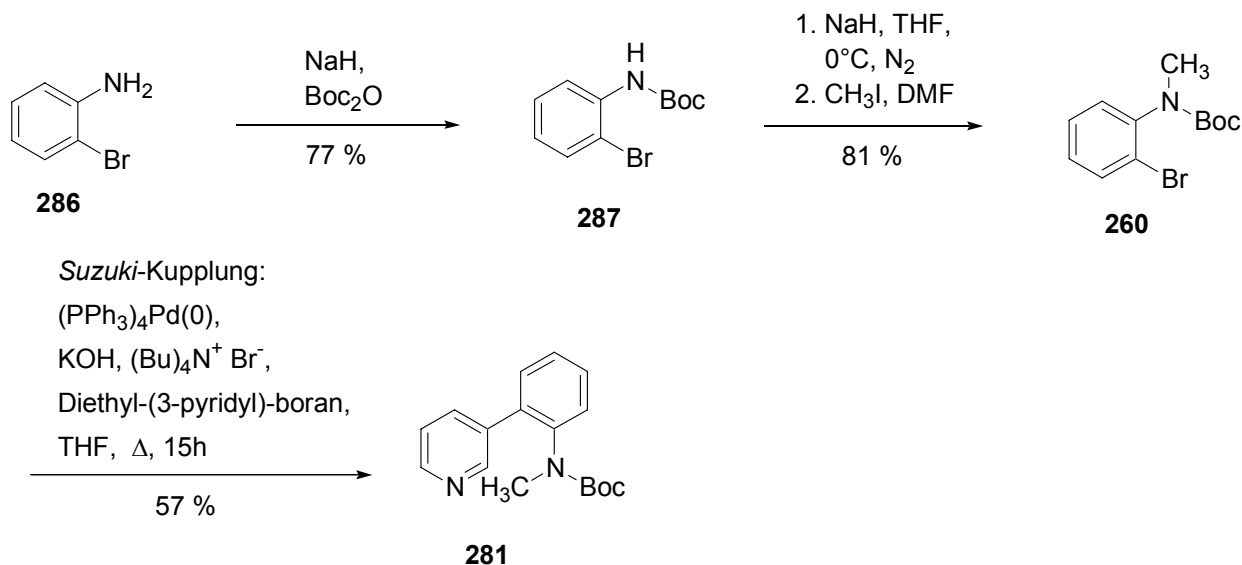


Abb. 84: Synthese des Eduktes

5 4-Substituierte Isochinoline als Startverbindungen:

3-Arylsubstituierte Tetrahydropyridine

Als nächstes sollte überprüft werden, ob auch 4-substituierte Isochinoline als Eduktverbindungen, anstatt der sonst üblichen 3-substituierten Pyridine, für die Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion geeignet sind. Als Startverbindung wurde ein benzylsubstituiertes, Boc-geschütztes Propylderivat (**288**) verwendet. Die Umsetzung mit DNCB ins *Zincke*-Salz (Isochinoliniumsalz) unter den regulären Bedingungen der AAV2 lief diesmal nicht wie sonst üblich ab. Zum einen zeigte das Reaktionsprodukt bei der dc Untersuchung nicht das bei *Zincke*-Salzen zu erwartende Laufverhalten, zum anderen blieb auch die intensive Anfärbung mit Ammoniak aus (die Diskussion der ¹H-NMR-spektroskopischen Daten und der chemischen Eigenschaften der hier gebildeten Verbindung sowie die Diskussion weiterer Darstellungsversuche erfolgt im nächsten Abschnitt). Nachdem jedoch HCl-

Gas in eine Lösung der Verbindung eingeleitet wurde, bildete sich das gewünschte entschützte *Zincke*-Salz **290** und die Reaktionssequenz konnte fortgeführt werden. Die Umsetzung mit Diethylamin lieferte nicht das Iminiumsalz, jedoch konnte das Primärprodukt der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion, die Verbindung **291** in 44 %iger Ausbeute erhalten werden. Versuche zur sauren Hydrolyse mit HCl des Dinitroanilinderivates nach Lit.⁵¹ schlugen fehl. Somit gelang es nicht, den Tetrahydropyridinyl-benzaldehyd **293** zu gewinnen.

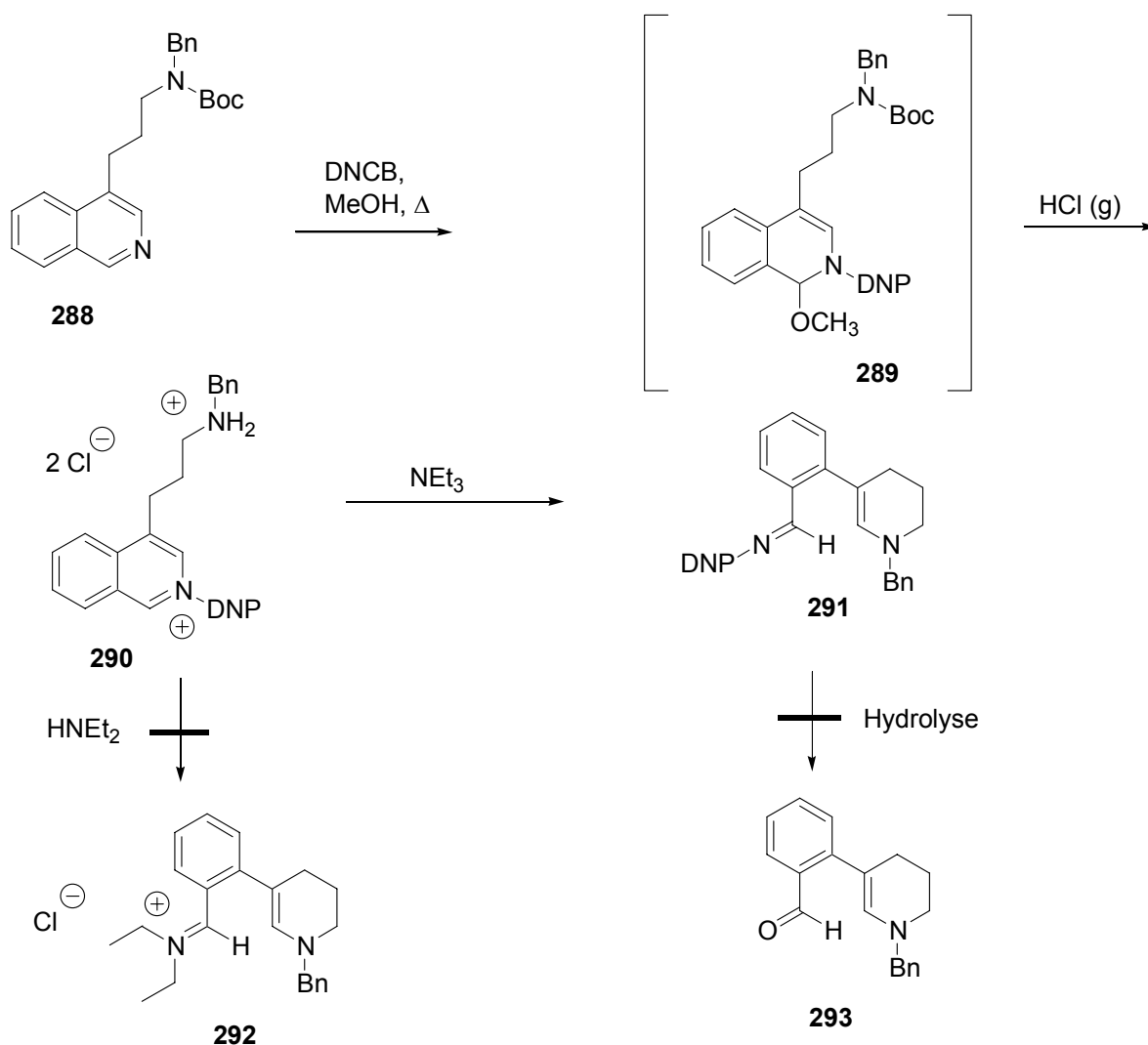


Abb. 85: 4-Substituierte Isochinoline als Startverbindungen

Diskussion der ¹H-NMR-spektroskopischen Daten und der chemischen Eigenschaften der Verbindung **289** sowie weitere Darstellungsversuche für das nicht-methoxylierte *Zincke*-Salz

Wie schon zuvor erwähnt, wich das chemische Verhalten der aus **288** nach AAV2 erhaltenen Verbindung von den sonst für *Zincke*-Salze üblichen Eigenschaften ab. Es erfolgte keine intensive Anfärbung mit NH₃-Dämpfen und auch das dc-Laufverhalten war abweichend. Wie die NMR-

spektroskopische Untersuchung ergab, lag ein Gemisch von 2 – 3 verschiedenen Substanzen vor, in dem die Hauptverbindung zu etwa 60 – 70 % enthalten war, wie anhand der Integration ermittelt werden konnte. Bei dem Hauptbestandteil des Gemisches handelt es sich sehr wahrscheinlich um die Verbindung **289**, die in **Abb. 86** dargestellt ist. Vermutlich erfolgte unter den Reaktionsbedingungen der AAV2 (Zusatz von DNCB und Erhitzen unter Rückfluß mit MeOH als Lösungsmittel) ein nucleophiler Angriff des Methanols am intermediär gebildeten *Zincke*-Salz. Dies wurde schon von *Marazano et al.* bei Butanol als Lösungsmittel beobachtet (vgl. Lit.⁵²). Auch *Möhrle et al.* hatten schon über die Bildung eines Adduktes, das über einen nucleophilen Angriff an einem *N*-Nitrophenyl-Isochinoliniumsalz entstanden war, berichtet (vgl. Lit.⁵³). Unsere Vermutung wird durch die ¹H-NMR-spektroskopische Auswertung und den Vergleich mit der von *Marazano* beschriebenen Verbindung untermauert. Der Dinitrophenylrest ist als Substituent im Molekül enthalten, wie anhand der charakteristischen Signale und Kopplungsmuster der 3 Protonen zu erkennen ist. Weiterhin liegen Signale im Bereich einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6.3$ bis 5.5 ppm vor. Diese Multiplettsignale entsprechen ungefähr 2 Protonen und sind den Isochinolin-Protonen H-1 und H-3 zuzuordnen. Bei dem gewünschten Reaktionsprodukt wären in diesem Bereich keine Signale zu erwarten. Weiterhin weist das Signal unserer Methoxygruppe eine Hochfeldverschiebung auf und kommt bei 3.00 ppm als Singulett. Die Signale der anderen Strukturelemente sind bei den üblichen chemischen Verschiebungen anzutreffen.

Auch das chemische Verhalten dieses *N,O*-Acetals entspricht dem zu erwartenden. Durch das Einleiten von HCl-Gas (zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe) wurde die Methoxygruppe abgespalten und es bildete sich das entschützte *Zincke*-Salz **290**, mit dem die Reaktionssequenz fortgesetzt werden konnte. All dies spricht für die postulierte Struktur von **289**.

Zusätzlich unternahmen wir weitere Darstellungsversuche zur Synthese des gewünschten nicht methoxylierten *Zincke*-Salzes. Bei einem Versuch mit Aceton als Lösungsmittel konnte nur das Edukt DNCB zurückgewonnen werden. Ein weiterer Versuch, bei dem das Isochinolin **288** nach Lit.¹⁴⁹ ohne Lösungsmittel mit DNCB in einer Art Schmelze umgesetzt wurde und anschließend sc (CH₂Cl₂ / MeOH) gereinigt wurde, ergab ein Gemisch aus zwei Verbindungen. Eine davon ist vermutlich das gewünschte nicht-methoxylierte *Zincke*-Salz, wie aus einem Vergleich der NMR-Daten mit dem entschützten *N*-2,4-Dinitrophenyl-isochinoliniumchlorid **290** geschlossen werden kann. So sind die NMR-Signale bei 10.13 (s), 9.31 (d, $J = 2.43$ Hz) und 8.94 ppm (dd, $J = 8.47, 2.38$ Hz) vermutlich dem *Zincke*-Salz zuzuordnen. Bei dem zweiten Bestandteil des Gemisches handelt es sich wahrscheinlich um ein Addukt, das aus einem nucleophilen Angriff an C-1 hervorgegangen ist. Dafür sprechen die beiden Signale im Bereich von 6.18 – 5.93 ppm. Dort dürften bei einem *Zincke*-Salz keine Signale zu erwarten sein. Weiterhin weisen die spektroskopischen Daten des

zweiten Bestandteils des Gemisches große Ähnlichkeit zu denen der Verbindung **289** auf. So erinnern die Signale bei 8.71 (d, $J = 2.65$ Hz), 8.48 (dd, $J = 9.25, 2.69$ Hz) und 7.96 (d, $J = 9.26$ Hz) sehr stark an die Protonen H3D, H5D und H6D. Es wäre denkbar, daß ein nucleophiler Angriff am C-1 von H₂O oder von Methanol bei der sc Reinigung stattgefunden hat. Für Methanol würde das Singulett bei 3.33 ppm sprechen, das ungefähr 3 - 4 H-Atomen entspricht (wenn das Signal bei 6.18 ppm gleich 1 H gesetzt wird). Ein direkter Vergleich mit dem Methoxy-Signal von **289** ist jedoch nicht möglich, da die Spektren in zwei unterschiedlichen Lösungsmitteln aufgenommen wurden (was zu einer Verschiebung von Signalen führen kann). Da jedoch letztendlich aus **289** nach Einleiten von HCl-Gas das gewünschte geschützte Zincke-Salz **290** gebildet wurde, wurde von weiteren Untersuchungen zur Strukturaufklärung der Zwischenverbindungen abgesehen.

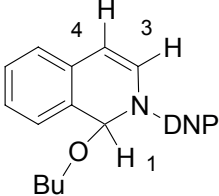
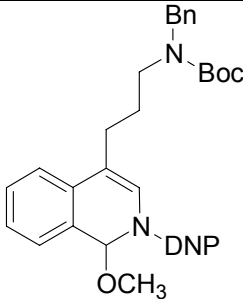
Vergleichsverbindung	
294	289
	
δ (ppm) = 8.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H3D); 8.61 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H, H5D); 8.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H6D); 6.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1); 6.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3); 6.05 (d, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-4)	δ (ppm) = 8.70 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H, H3D); 8.41 (dd, $J = 9.21, 2.67$ Hz, 0.5H, H5D, ein Rot.); 8.39 (dd, $J = 9.26, 2.67$ Hz, 0.5H, H5D, and. Rot.); 8.08 (d, $J = 9.25$ Hz, 0.5H, H6D, ein Rot.); 7.93 (d, $J = 9.08$ Hz, 0.5H, H6D, and. Rot.); 6.23 – 6.06 (m, 1H, H-1 oder H-3-Isoch.); 5.92 – 5.63 (m, 1H, H-1 oder H-3-Isoch.)

Abb. 86: Vergleich der ¹H-NMR-Daten von **289** mit einer analogen Verbindung

Synthese des Eduktes

Die Synthese der Eduktverbindung verlief ausgehend von dem käuflich zu erwerbenden 4-Bromisochinolin **295**. Dieses wurde in einer *Heck*-Reaktion mit dem geschützten Propenylamin **130**, das bereits bei den dihydroxylierten Tetrahydropyridinen im Abschnitt 2.1.5 verwendet wurde, zum 4-substituierten Isochinolin **296** umgesetzt. Anschließend wurde die Doppelbindung unter

Verwendung von Ammoniumformiat und Pd/C-Katalyse in einer Mischung aus THF und MeOH hydriert. Somit war die Eduktverbindung **288** für die Reaktionssequenz in zwei Stufen mit 59 %iger Gesamtausbeute verfügbar.

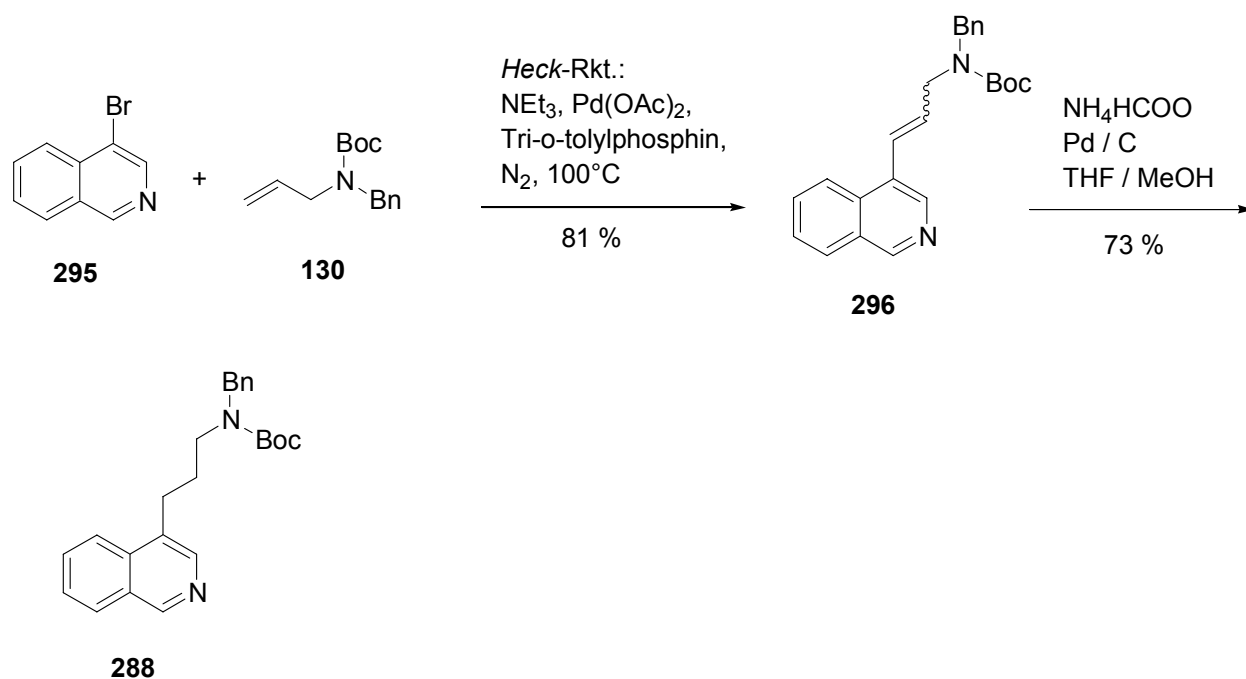


Abb. 87: Synthese des Eduktes

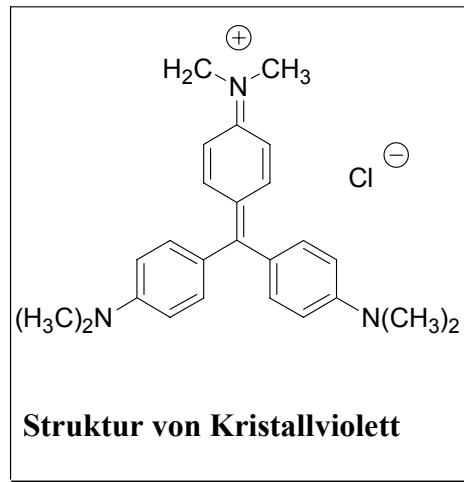
C Theoretischer Teil: Biochemie

1 Primärscreening auf Zytotoxizität

1.1 Prinzip des Kristallviolett-Assays

Mit diesem Testmodell wurde die In-vitro-Zytotoxizität der synthetisierten Verbindungen untersucht. Ziel war es, möglichst alle Verbindungen in einem Primärscreening bei der relativ hohen Konzentration von 50 µmol/l an der humanen Glioblastom-Zelllinie U-118 MG zu untersuchen. Diejenigen Verbindungen, die sich hier als aktiv erwiesen, sollten in niedrigeren Konzentrationen bzw. an der zweiten, weniger empfindlichen, humanen Mammakarzinom-Zelllinie MDA-MB-231 getestet werden. Nur Verbindungen, die in beiden Testmodellen gute Ergebnisse liefern, sollten einem erweiterten Screening zugeführt werden.

Zur Bestimmung der Zytotoxizität verwendeten wir den Kristallviolett-Assay analog Lit.^{54, 55}. Diese Methode beruht auf den Anfärben vitaler, d.h. adhärenter Zellen mit Kristallviolett nach Glutardialdehyd-Fixierung. Dabei wird das Wachstumsverhalten der Zellen über 7 Tage bei Anwesenheit und bei Abwesenheit der zu prüfenden Substanz untersucht. Gleichzeitig wird das Wachstumsverhalten bei Gegenwart eines etablierten Zytostatikums, des Vinca-Alkaloids Vinblastin, in einer Konzentration von 0.01 µmol/l untersucht und mit den Werten für die anderen Substanzen verglichen.



Die Zellen werden an einem LAF-Arbeitsplatz als homogene Zellsuspension im Kulturmedium in sterile 96 Well-Mikrotiterplatten ausgesät. Die Zellen wachsen adhärent am Plattenboden. Da das Wachstumsverhalten der verschiedenen Zelllinien unterschiedlich ist, variiert auch der Wert für die optimale Zelldichte und wird stets lichtmikroskopisch kontrolliert. Es werden jeweils 2 Reihen à 8 Löchern mit der gleichen Konzentration einer Testsubstanz beschickt. Auf jeder Platte wird jeweils eine Doppelreihe als Kontrolle verwendet. Hier werden die Zellen jeweils nur mit dem Lösungsmittel DMSO in der entsprechenden Konzentration versetzt, um auf diese Weise das Wachstumsverhalten ohne Hemmstoffe zu kontrollieren. Auf jeder zweiten Platte wird eine Doppelreihe mit dem Vinca-Alkaloid Vinblastin versetzt. Nach dem bei der Substanzzugabe erfolgten Mediumwechsel wird das Kulturmedium während der gesamten Versuchsdauer nicht mehr erneuert, da durch einen erneuten Medienwechsel bedingte Temperaturänderungen oder Schwankungen des pH-Wertes das Zellwachstum beeinträchtigen können.

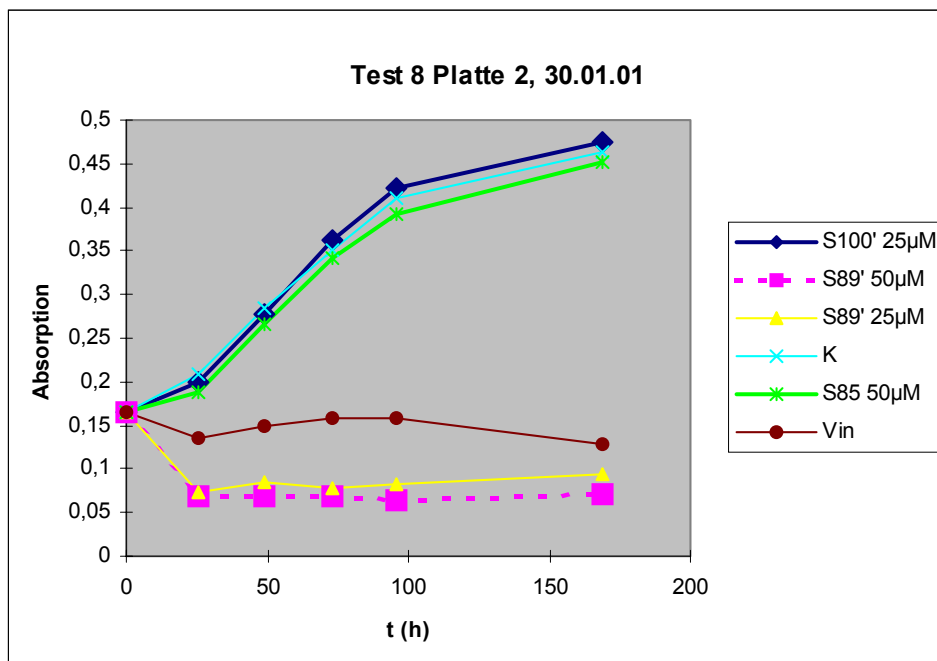
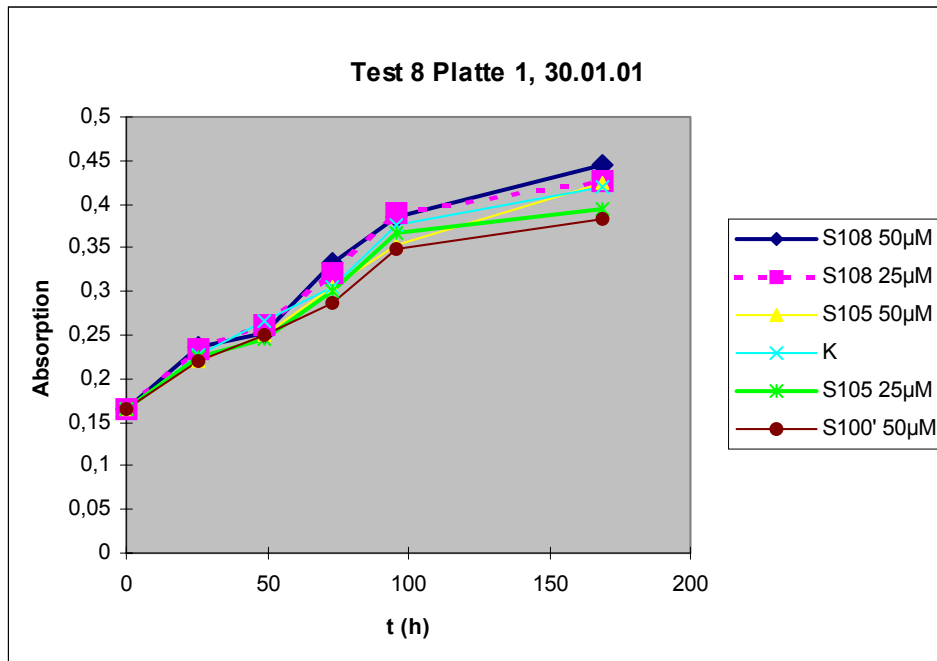
Nach jeweils etwa 24 h (genauer Zeitpunkt wird festgehalten) wird ein Satz Platten mit Glutardialdehyd nach Entfernung des Kulturmediums fixiert. Abgestorbene Zellen haften nicht mehr am Plattenboden und werden mit dem Medium vor der Fixierung entfernt. Die fixierten Zellen werden mit PBS-Puffer überschichtet und bis zum Anfärben aller Platten im Kühlschrank aufbewahrt. Um Abweichungen durch unterschiedliche Färbebedingungen möglichst gering zu halten, werden alle Testplatten auf einmal angefärbt. Dazu verwendet man Kristallviolett (N,N',N''-Hexamethylpararosanilin, einen kationischen Farbstoff, der an fixierte, negativ geladene Makromoleküle elektrostatisch gebunden wird. Die Zellkerne werden durch Kristallviolett tief blau-violett, das Zytoplasma nur schwach blau angefärbt. Nachdem überschüssiges Kristallviolett durch Wässern der Zellen entfernt worden ist, wird der an Zellbestandteile gebundene Farbstoff mit 70 %igem Ethanol herausgelöst und die Lösung photometrisch vermessen. Die Extinktion der Kristallviolett-Lösungen korreliert sehr gut mit der Zellzahl. Die ursprünglich von *Gillies et al.* (vgl.

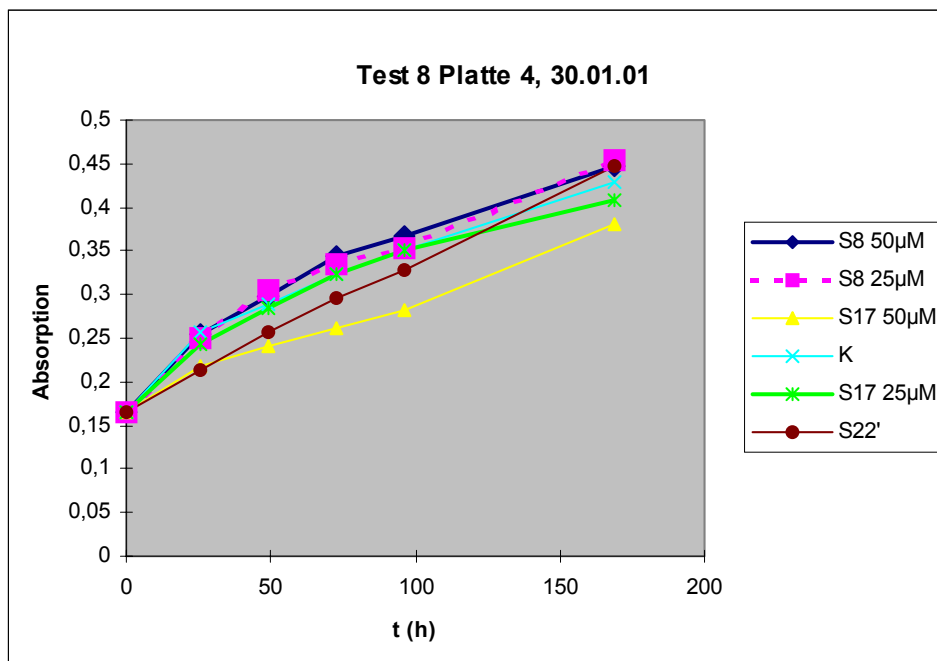
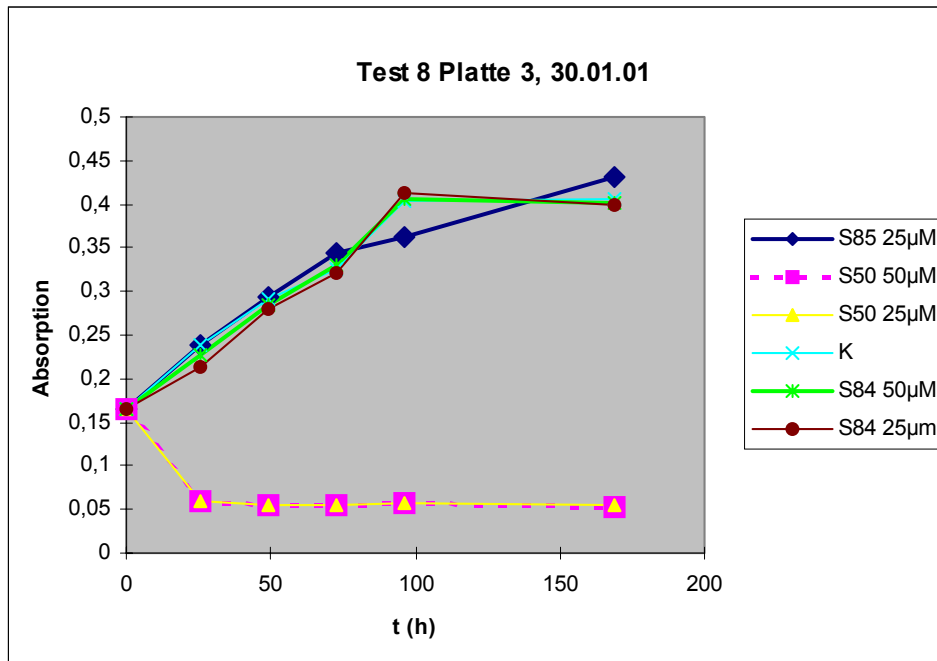
Lit.⁸⁵ und dort zitierte Literatur) verwendete Extraktionslösung (0.2 % Triton X-100) wurde durch 70 %igen Ethanol ersetzt, weil damit der Farbstoff schneller aus den Zellen gelöst wird und die Farbintensität der Lösung länger stabil bleibt. Dadurch wird das Extinktionsmaximum von 598 nm auf 592 nm verschoben. Da das Absorptionsmaximum aber sehr breit ist, liefert auch die aus gerätetechnischen Gründen notwendige Messung bei 580 nm sehr gute Ergebnisse. Nach der Datenübertragung vom Mikroplatten-Reader "Thermo-Max" auf einen Macintosh-Rechner wird mit dem zugehörigen Software-Programm "SoftMax" ausgewertet. Die Wachstumskurven behandelter und unbehandelter Zellkulturen werden aus den Mittelwerten der Extinktionen und der jeweiligen Inkubationsdauer erstellt.

1.2 Ergebnisse und Diskussion

Ziel dieser Untersuchungen war es *erste Erkenntnisse* über eine potentielle wachstumshemmende Wirkung der getesteten Substanzen auf Tumoren zu gewinnen. Dazu sollten die Verbindungen lediglich einem Primärscreening unterzogen werden, um potentiell aktive Verbindungen zu identifizieren. Es war weder das Ziel dieser Arbeit, die Substanzen umfassend pharmakologisch zu charakterisieren, noch die Hemmwirkung zu quantifizieren. Die Daten beruhen auf Einfachbestimmungen und sind statistisch nicht abgesichert.

Zuerst wurden nahezu alle synthetisierten Verbindungen den Zellsuspensionen der humanen Glioblastomzelllinie U-118 MG in einer Konzentration von 50 µmol/l zugesetzt. Es wurde bestimmt, ob die Substanzen zytozid oder zytostatisch wirkten oder keinen Effekt auf das Wachstum hatten. Nur Verbindungen, die hier zytozid wirkten wurden weiter verdünnt und teilweise bei 25, 10 oder 1 µmol/l getestet. Alle Verbindungen, die bei der Testkonzentration von 50 µmol/l zytozid wirkten, wurden an einer weiteren Zelllinie, einem humanen Mammakarzinom MDA-MB-231, getestet. Auch hier wurden die Substanzen zuerst einem Screening bei einer Konzentration von 50 und 25 µmol/l unterzogen, bevor einzelne Substanzen in größerer Verdünnung geprüft wurden. Die Testergebnisse der biochemischen Prüfungen sind tabellarisch in den folgenden Tabellen zusammengefaßt. Weiterhin sind exemplarisch die Wachstumskurven einer Testserie abgebildet.





	<i>Test an humaner Glioblastomzelllinie U-118 MG</i>		<i>Test an humaner Mammakarzinomzelllinie MDA-MB- 231</i>	
Substanz	Testkonzentra- tion (µmol/l)	Beurteilung	Testkonzentra- tion (µmol/l)	Beurteilung
52b	50	(+)		
72	50	(+)		
77	50	(+)		
79	50	++	50 25	++ -
79 / 80 (Gemisch)	50 10 1	++ (+) (+)		
90	50	+		
97	50	(+)		
98	50	(+)		
100	50	+		
101	50 25 10 1 0.1	++ ++ - - -	50 25	++ -
107	50	++	50 25	++ -
119	50	(+)		
121	50	+(+)	50 25	++ +(+)
133	50	++	50 25	++ ++
134	50	++	50 25 12,5	++ ++ +
135	50 25	++ ++	50 25	++ ++
145	50	+(+)	50 25 10	++ ++ ++

146	50	++	50 25	++ ++
150	50	+(+)	50 25	++ +(+)
151	50	++	50 25	+(+) +(+)
152	50	++	50 25	++ ++
170	50	++	50 25	++ -
171	50	++	50 25 12,5	++ ++ (+)
172	50	++	50 25	+ +
173	50	+(+)	50 25	+(+) -
182	50	++	50 25	++ -
183	50	++	50 25 12,5	++ +(+) (+)
184	50	(+)		
188	50	(+)		
189	50	+(+)	50 25	+(+) -
190	50	++	50 25 12,5	++ +(+) (+)
191	50	++	50 25 12,5	++ ++ +
192	50	+		
193	50 25	(+) -		
207	50	++	50 25	++ -
208	50 25	++ ++	50 25	++ +

245A	50 25	++ +	50 25	+(+) (+)
246	50	(+)		
247	50	++	50 25	++ ++
263	50	++	50 25	+(+) +
264	50	+(+)		
265	50	(+)		
273	50	++	50 25	++ +
282	50 25	++ -	50 25	++ -
283	50 25	(+) -		
288	50	++	50 25	++ +
289	50	++	50 25	++ ++
290	50	++	50 25	++ ++
296	50	++	50 25	++ -

Tab. 6: Testergebnisse der biochemischen Prüfung

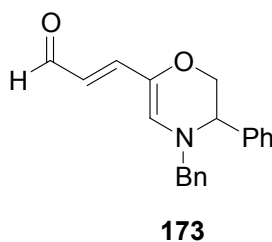
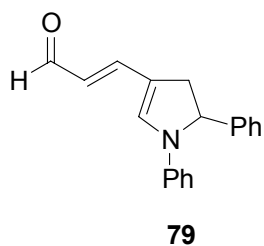
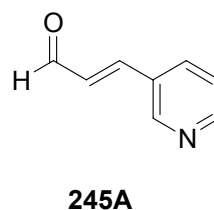
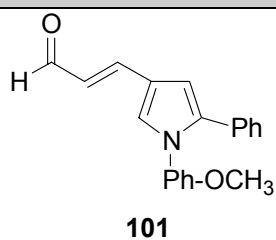
Die in einer Konzentration von 50 µmol/l am Glioblastomtest getesteten Verbindungen, die keinen zytostatischen oder zytozyden Effekt aufwiesen sind im folgenden aufgeführt:

52a, 71, 73a, 86, 87, 89, 94, 99, 105, 106, 108, 109, 113, 117, 120, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 136, 144, 148, 159, 168, 181, 185, 195, 196, 201, 202, 206, 218, 220, 221, 222, 226, 227, 228, 228A, 229, 239, 242, 243, 244, 245, 254, 255, 256, 257, 259, 260, 261, 262, 267, 268, 269, 270, 272, 274, 279, 280, 281, 287

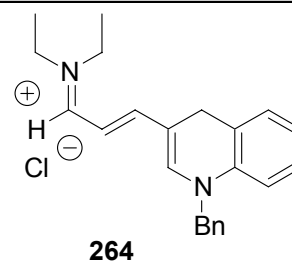
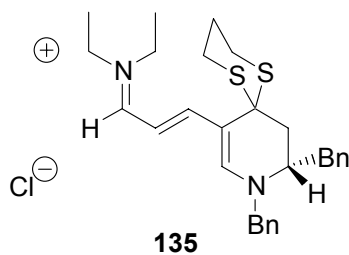
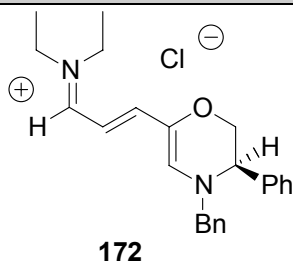
Legende zur Beurteilung

++	zytozid wirksam
+(+)	zytostatisch bis zytozid wirksam
+	zytostatisch wirksam
(+)	geringer zytostatischer Effekt
-	kein Effekt auf das Wachstum

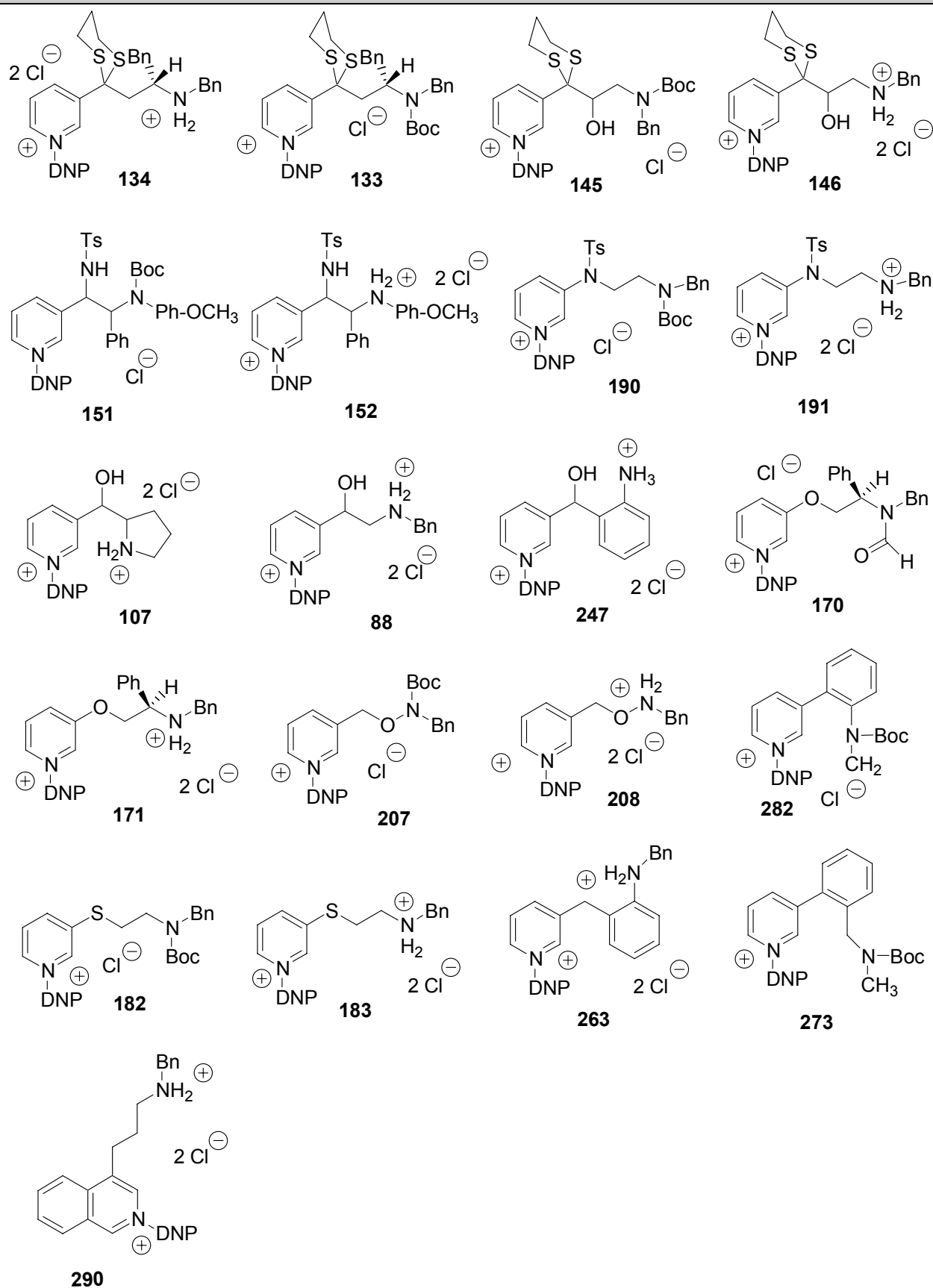
semicyclische Aminopentadienale

 α,β -ungesättigte heterocyclische Aldehyde

Iminium-Salze



Zincke-Salze



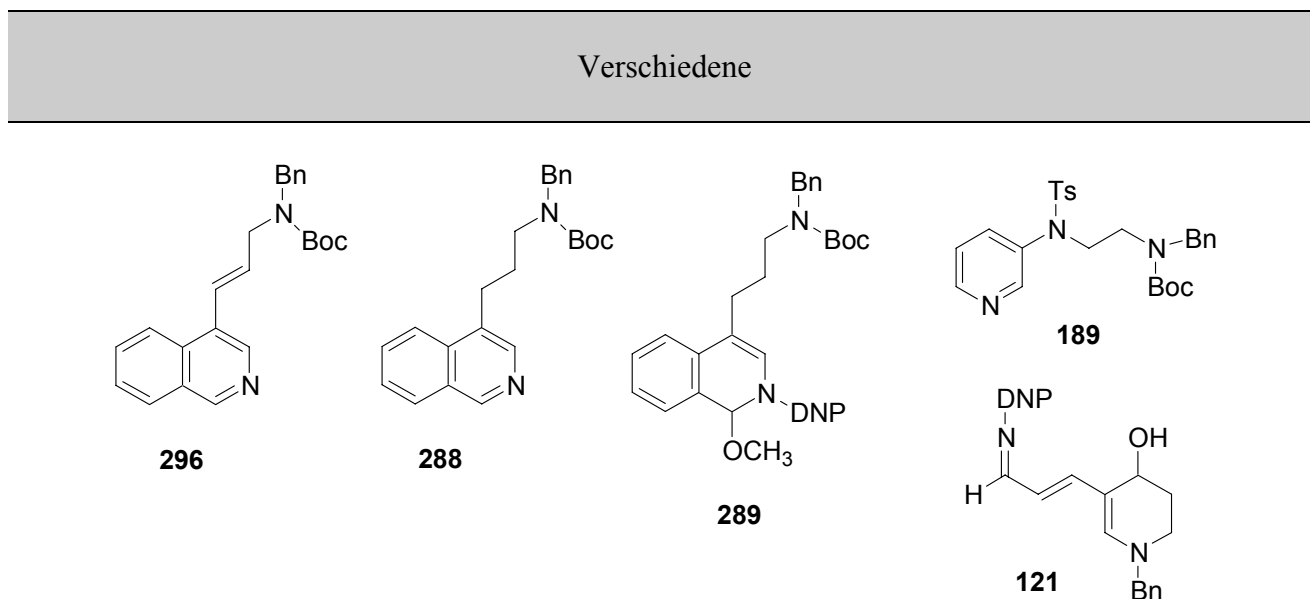


Abb. 88: Zusammenstellung der im Glioblastomtest zytozid wirksamen Verbindungen

Von den im Glioblastomtest wirksamen Verbindungen zeigten die folgenden Substanzen auch im Mammakarzinomzelltest bei einer Konzentration von 25 $\mu\text{mol} / \text{l}$ noch eine zytozide Wirkung:

Aktive Verbindungen an der Mammakarzinomzelllinie MDA-MB-231			
<i>Zincke-Salze</i>			<i>Iminiumsalze</i>
133	146	191	135
134	152	247	<i>Verschiedene</i>
145	171	290	
			289

Tab. 7: Verbindungen, die sowohl an der Zelllinie U-118, als auch an der Zelllinie MDA-MB-231 (hier bei 25 $\mu\text{mol} / \text{l}$) wirksam waren

Bei den in **Tab. 7** dargestellten Substanzen handelt es sich ganz überwiegend um *Zincke-Salze*. Es wäre im folgenden abzuklären, ob die zytozide Wirkung lediglich auf einem unspezifischen Membraneffekt beruht, oder ob die Hemmung des Zellwachstums spezifisch für Krebszellen ist. Für einen unspezifischen Membraneffekt ist es im allgemeinen ausreichend, wenn eine relativ delokalisierte positive Ladung und eine hydrophobe Alkylkette vorliegt (vgl. Lit.⁶³). Oft sind dies die einzig notwendigen Strukturmerkmale, um eine signifikante Toxizität gegenüber Bakterien-, Pilz- oder menschlichen Zellen aufzuweisen. Als Wirkmechanismus kann eine Schädigung der

Zytoplasmamembran durch Veränderung der Lipiddoppelschicht oder durch Denaturierung membranständiger Proteine angenommen werden (ähnlich wie bei Desinfektionsmitteln, vgl. Lit.^{56, 57}). Die Ähnlichkeit der untersuchten Verbindungen zu quartären Ammoniumsalzen wie Cetylpyridiniumchlorid ist augenfällig. Zusätzlich ist eine Reaktion der *Zincke*-Salze mit Bionukleophilen denkbar, was ebenfalls generell Zytotoxizität bedingen sollte. Jedoch ist es so, daß auch einige *Zincke*-Salze keinerlei Aktivität aufweisen. Also kann nicht geschlußfolgert werden, alle *Zincke*-Salze seien zytotoxisch wirksam. Interessant sind auch die Untersuchungen von *Rose et al.* (vgl. Lit.⁵⁸), bei denen für *N*-Alkyl- und *N*-Prenylpyridiniumionen (die eine gewissen Ähnlichkeit zu von uns synthetisierten Verbindungen aufweisen) eine potente und spezifische Hemmung der *Candida albicans* Oxidosqualen-Lanosterol-Cyclase und damit verbunden eine antimykotische Aktivität nachgewiesen wurde.

Weiterhin ist zu erkennen, daß unter den wirksamsten Verbindungen sehr viele zu finden sind, die als Strukturelement eine propylendithiosubstituierte Seitenkette oder eine Tosylamino-Gruppe aufweisen. Auch *N*-Dinitrophenyl-isochinoliniumsalze scheinen in überproportionalem Ausmaß unter den aktiven Verbindungen zu finden zu sein. Ob diese Strukturelemente tatsächlich einen Einfluß auf die Wirksamkeit haben, bleibt abzuklären. Auf jeden Fall sollten die in der Tabelle genannten Verbindungen weiterführenden Untersuchungen zugeführt werden, insbesondere Verbindung **145**, die auf noch bei einer Testkonzentration von 10 µmol / l an der Zelllinie MDA-MB-231 potent zytozide Eigenschaften aufwies.

D Zusammenfassung

Bei der Anwendung der intramolekularen Variante der *N*-2,4-dinitrophenyl-aktivierten Ringöffnungsreaktion handelte es sich um ein vernachlässigtes Gebiet. 1986 beschrieben *Dreiding et al.* (vgl. Lit¹¹) eine indirekte intramolekulare Variante bei der Synthese des Betenamins, erkannten jedoch nicht das Synthesepotential, das sich dadurch erschließt. Bei der Anwendung der direkten intramolekularen Variante der dinitrophenylaktivierten Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion nach **Abb. 89** zur Heterocyclensynthese handelte es sich jedoch um Neuland.

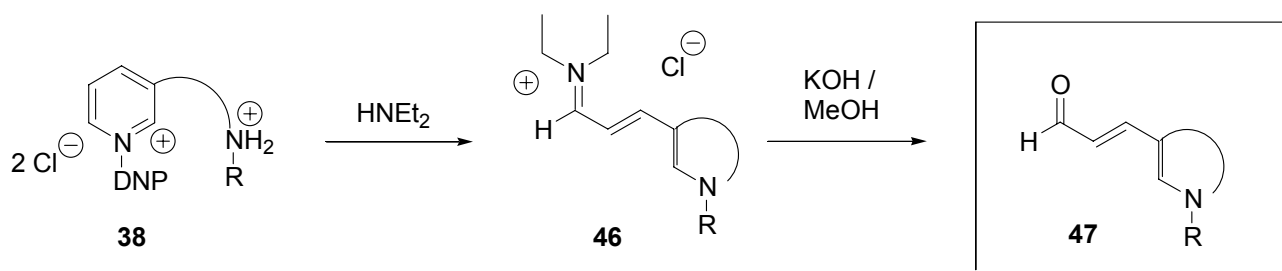


Abb. 89: Anwendung der 2,4-dinitrophenylaktivierten Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion zur Heterocyclensynthese

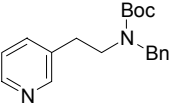
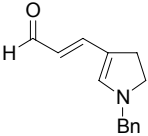
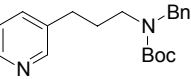
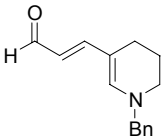
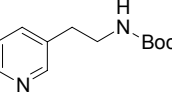
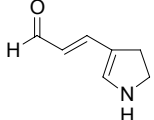
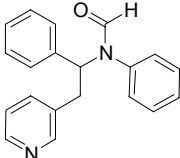
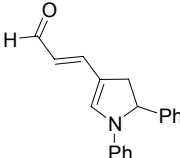
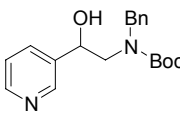
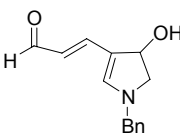
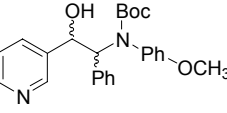
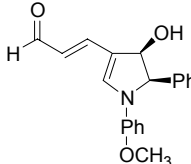
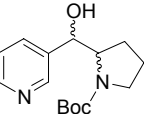
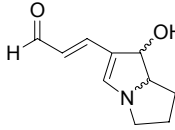
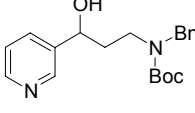
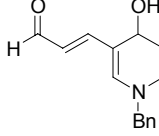
Ziel dieser Arbeit war es, das Synthesepotential, das sich daraus zur Synthese von *N*-Heterocyclen (ausgehend von 3-substituierten Pyridinen) ergab, auszuloten und die Methode auf Anwendbarkeit zu überprüfen. Dabei wurde die Methode auch speziell unter dem Gesichtspunkt einer leichten Zugänglichkeit der Edukte betrachtet.

Die Arbeit gliederte sich in die folgenden Unterpunkte:

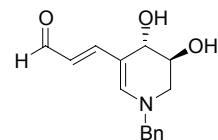
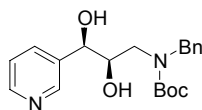
1. Machbarkeitsstudie
2. Heteroatomsubstitution in der Edukt-Seitenkette
3. Kohlenstoff-Heteroatomaustausch in der Edukt-Seitenkette
4. Synthese von aromaten-anellierten Heterocyclen
5. 4-Substituierte Isochinoline als Startverbindungen
6. Primärscreening der gewonnen Substanzen auf Zytotoxizität

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind tabellarisch in **Tab. 8** zusammengefaßt. In der Machbarkeitsstudie zeigte sich, daß die Cyclisierungsreaktion bei unsubstituierten Pyridinderivaten nur mit einer 2 bis 3-gliedrigen Kohlenstoffkette funktionierte und dort in guten Ausbeuten zu 5 und 6-gliedrigen *N*-Heterocyclen (Dihydropyrrolen und Tetrahydropyridinen) führte. Ferner fanden wir heraus, daß eine *N*-Arylsubstitution problemlos toleriert wurde. Jedoch bildete sich über eine Ringöffnung zum Glutaconaldehyd-Derivat und erneuten Ringschluß über die distale Aldehydfunktion ein Gemisch von 5-Ring und 7-Ring-Aldehyd. Dies war allerdings nicht durch die *N*-Arylsubstitution bedingt und konnte auch bei den Tetrahydropyrrolizinen beobachtet werden. Ein Ringschluß über eine primäre Aminogruppe erwies sich als ungeeignet, es konnte lediglich das Primärprodukt der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion isoliert werden. Die Substitution durch die Heteroatome O, S und N in der Seitenkette funktionierte ausgezeichnet. Es wurden Gesamtausbeuten zwischen 21 bis um etwa 70 % für die 5- und 6-gliedrigen substituierten Dihydropyrrol- und Tetrahydropyridinderivate erzielt. Dies ermöglicht die Synthese vielseitig substituierter Zielheterocyclen, die auf anderem Wege schwer zugänglich sein dürften. Beim Kohlenstoff-Heteroatomaustausch in der Seitenkette durch O, S und N fanden wir heraus, daß dies bei 1,4-Heterocyclen in den meisten Fällen problemlos toleriert wird. Somit erschließen sich teilhydrierte 1,4-Oxazine, 1,4-Thiazine und Pyrazine, die den Anwendungsbereich unserer Methode beträchtlich erweitern. Heterocyclen mit einem O-N und einem N-N-Strukturelement konnten nicht erhalten werden. Teilweise lag dies daran, daß Eduktverbindungen nicht zugänglich waren. Bei der Synthese von aromaten-anellierten Heterocyclen stießen wir an die Grenzen der direkten intramolekularen Variante der dinitrophenylaktivierten Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion. Lediglich bei der Synthese von 1,4-Dihydrochinolinen ohne OH-Funktion konnte das Primärprodukt, das Dinitroanilinderivat, gewonnen werden. Somit ist die Methode für dieses Einsatzgebiet ungeeignet. Für 4-substituierte Isochinoline als Startverbindungen ist die Methode bedingt geeignet. Es ließ sich nur das Primärprodukt der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion isolieren.

Die synthetisierten Verbindungen wurden einem Primärscreening auf Zytotoxizität an zwei Krebszelllinien, der Gehirntumorlinie U-118 und der Mammarkarzinomzelllinie MDA-MB-231, unterworfen. Diese ersten Untersuchungen sollten dazu dienen, potentiell aktive Verbindungen zu identifizieren und gegebenenfalls erweiterten Untersuchungen zuzuführen. Dabei zeigten insbesondere einige *Zincke*-Salze zytozide oder zytostatische Effekte in einem Dosisbereich von etwa 25 $\mu\text{mol l}^{-1}$. Ob es sich lediglich um einen unspezifischen Membraneffekt oder um selektive Effekte auf Tumorzellen handelt, ist unklar.

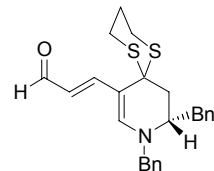
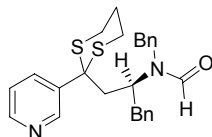
Reaktionssequenz	Startheterocyclus	Zielheterocyclus	Gesamt- ausbeute ^a / Bemerkungen
<u>1. Machbarkeitsstudie</u>			
Dihydropyrrole			54 %
Tetrahydropyridine			79 %
Ringschluß über primäre Aminogruppe in der Seitenkette			^b 54 %
N-Arylsubstitution			^c 57 %
<u>2. Heteroatomsubstitution in der Edukt-Seitenkette</u>			
Monohydroxylierte Dihydropyrrole			68 %
Hydroxy- und arylsubst. Dihydropyrrole			50 % (reines <i>cis</i> - Isomer)
Tetrahydropyrrolizine			^c 69 % Diastereomeren- gemisch
Monohydroxylierte Tetrahydropyridine			30 %

Dihydroxylierte
Tetrahydropyridine



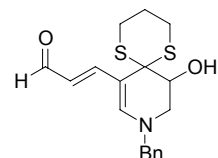
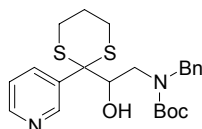
24 %

Propylendithio-
subst. Tetra-
hydropyridine



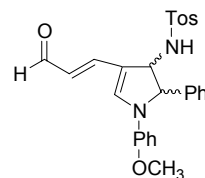
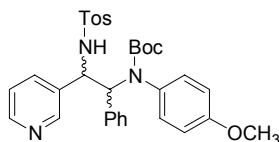
20 %

Propylendithio- und
OH-substituierte Tetra-
hydropyridine



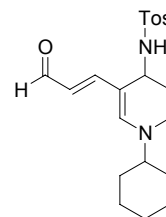
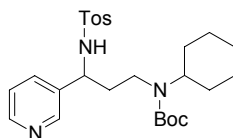
60 %

Tosylamino- und
arylsbst. Dihydro-
pyrrole



trans: 35 %
cis: 51 %

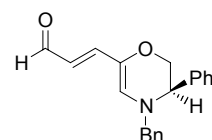
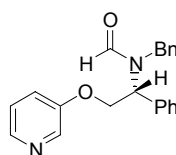
Tosylaminosubst.
Tetrahydropyridine



24 %

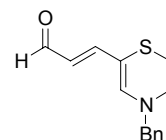
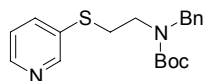
3. Kohlenstoff- Heteroatomaustausch in der Edukt-Seitenkette

1,4-Oxazine



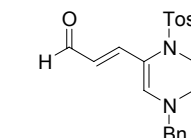
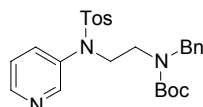
28 %

1,4-Thiazine



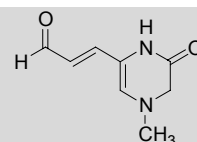
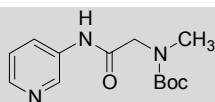
37 %

N-Tosyl-Tetrahydro-
pyrazine



29 %

Oxo-Tetrahydropyrazine

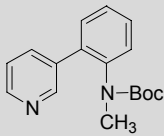
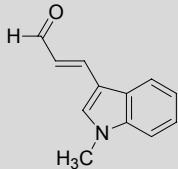
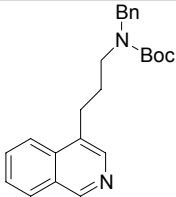
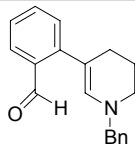


d
entfällt

2,5-Dihydroisoxazole			d entfällt
5,6-Dihydro-2H-[1,2]oxazine			e entfällt
1,4-Dihydro-2H-pyridazine			d entfällt
2,5-Dihydropyridazine			e entfällt
1,2,5,6-Tetrahydro-pyridazine			e entfällt

4. Aromaten-anellierte Heterocyclen

1,4-Dihydrochinoline (Startpyr. + OH + prim. Amin)			d entfällt
1,4-Dihydrochinoline (Startpyr. + OH + sek. Amin)			f 5 %
1,4-Dihydrochinoline (Startpyr. ohne OH)			b 23 %
1,2-Dihydroisochinoline			d entfällt

Indole			^d entfällt
<u>5. 4-Substituierte Isochinoline als Startverbindungen</u>			^b 41 %

^a Gesamtausbeute der Reaktionssequenz (berechnet über die 4 Stufen ab *Zincke*-Salz-Bildung bis Aldehyd / bzw. Primärprodukt).

^b Das semicyclische Pentadienal konnte nicht gewonnen werden, jedoch das Primärprodukt der Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion.

^c Es entstand ein Gemisch aus 5-Ring und 7-Ring-Aldehyd, Gesamtausbeute beider Aldehyde.

^d Es konnte weder der Aldehyd noch das Primärprodukt isoliert werden.

^e Das Edukt für die Cyclisierungsreaktion konnte nicht gewonnen werden.

^f Man erhält das OH-eliminierte Produkt.

Reaktionsfolgen, bei denen die Cyclisierungsreaktion nicht funktionierte, sind grau unterlegt.

Tab. 8: Tabellarische Zusammenfassung von Edukten, Zielheterocyclen und Ausbeuten der durchgeführten Reaktionen

Fazit:

Die Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion von 2,4-dinitrophenyl-aktivierten-3-(ω-Aminoalkyl)-pyridinen kann erfolgreich für die Synthese von 5- und 6-gliedrigen Heterocyclen mit interessanten Substitutionsmustern eingesetzt werden. Auch die Synthese von 1,4-Heterocyclen ist auf einfache Weise möglich. Die intramolekulare Ringschluß- / Ringöffnungsreaktion stellt somit ein allgemeines Prinzip zur Synthese von *N*-Heterocyclen dar.

E Experimenteller Teil

1. Spektroskopische und analytische Methoden, Allgemeines

Folgende Geräte wurden verwendet:

IR-Spektren:	Nicolet 510M FT-IR Spektrometer Die Substanzen wurden entweder als KBr-Pressling oder als Film zwischen NaCl-Platten vermessen. Falls nichts anderes angegeben ist, handelt es sich um KBr-Presslinge. Datenaufnahme und FT: Apple Macintosh II ci.
¹H-NMR-Spektren:	Bruker PFT-NMR-Spektrometer WM 250 (250 MHz). Bruker ARX 400 (400 MHz). Interner Standard: TMS; Auswertung der Spektren mit 1D-WIN NMR (Bruker).
¹³C-NMR-Spektren:	Bruker PFT-NMR-Spektrometer WM 250 (63 MHz). Interner Standard: TMS; Auswertung der Spektren mit 1D-WIN NMR (Bruker).
Massenspektren:	EI-MS (70 eV): Varian MAT 311A FAB-MS: Varian MAT 95
Schmelzpunkte:	Büchi 510 Schmelzpunktapparatur. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.
Elementaranalysen:	Die Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor der Universität Regensburg ausgeführt.
Dünnschichtchromatographie (DC):	Stationäre Phase: SiO ₂ : Merck DC-Alufolien Kieselgel 60F ₂₅₄ .
Säulenchromatographie (SC):	Stationäre Phase: SiO ₂ : Merck Kieselgel 60 (70 – 230 mesh ASTM). Mobile Phase: Destillierte Lösungsmittel des Handels. Zusammensetzung der Fließmittel in Volumenprozent.

Polarimetrie	Perkin Elmer 241 MC Polarimeter, 10 cm Quarzküvette, Thermostatentemperatur 20 °C, Na-Lampe ($\lambda = 589$ nm)
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die als absol. gekennzeichneten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden bereitet. Produkte wurden, falls nicht anders gekennzeichnet, im Ölpumpenvakuum (ca. 0.5 Torr) getrocknet. Elementaranalysen: Von <i>Salzen</i> (Zincke- und Iminiumsalzen) wurden grundsätzlich keine Elementaranalysen durchgeführt. Bei <i>Ölen</i> wurden Elementaranalysen durchgeführt und Werte bis zu einer Abweichung von 0.5 % angegeben. Bei stärker abweichenden Werten wurde eine Reinheit von größer 90 % NMR-spektroskopisch sichergestellt. Bei der Angabe der NMR-Daten wurden bei <i>Zincke</i>-Salzen die <i>Abkürzungen</i> D und P verwendet. D steht für Dinitrophenyl und P für Pyridin. So bedeutet H4P, daß es sich um das H-Atom 4 im Pyridinteil handelt. Bei den ¹H-NMR-Daten von Boc-Derivaten und Formamiden kann es durch das Vorliegen von Rotameren zu einer Peakverbreiterung kommen, was die Zuordnung der Protonen unsicher macht. In diesen Fällen wurde auf die Zuordnung verzichtet bzw. nur angegeben aus welchem Molekülbereich die Werte stammen z.B. DNP = Dinitrophenylbereich oder Pyr = Pyridiniumbereich. 	

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV):

AAV1: zur Herstellung der *N*-Boc-geschützten *N*-Benzyl-3-(ω -aminoalkyl)pyridine (vgl. Lit.^{59, 60, 61, 62})

33 mmol Amin werden in 35 ml Benzol gelöst und mit 34 mmol (3.60 g) Benzaldehyd versetzt. Man erhitzt für 5 h unter Rückfluß am Wasserabscheider und befreit den Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel. Nun wird MeOH (60 ml) zugesetzt, auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit 46 mmol (1.75 g) NaBH₄ versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt und anschließend der MeOH abrotiert. Man versetzt mit 50 ml 3N NaOH und extrahiert 3 mal mit 50 ml Diethylether. Die vereinigten org. Phasen werden 2 mal mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert.

Man erhält ein gelbes Öl. Um das Amin mit der Boc-Schutzgruppe zu versehen, wird das Öl in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 38.8 mmol (8.50 g) Boc_2O portionsweise versetzt. Man rührt 40 min bei RT und befreit den Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit 50 ml H_2O versetzt und 3 mal mit 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden 2 mal mit 40 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und an der Ölpumpe getrocknet. Man erhält orange-gelbe Öle, die sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt werden.

AAV2: zur Herstellung der Zincke-Salze (vgl. Lit.^{63, 64, 65, 66, 67})

1 mmol Edukt wird in 4 ml MeOH gelöst und mit 5 mmol DNCB versetzt. Man erhitzt ca. 24 h unter Rückfluß, der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch (dc) verfolgt. Nach abgeschlossener Reaktion befreit man den Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel. Das entstandene Zincke-Salz wird säulenchromatographisch (sc) gereinigt. Dazu verwendet man nur eine relativ dünne Schicht Kieselgel (je mmol Edukt ca. 1.8 cm Füllhöhe, Durchmesser der Säule: 2.5 cm) und führt eine Gradientenelution durch. Man beginnt mit reinem Methylenchlorid und erhöht langsam und schrittweise den MeOH-Anteil bis auf etwa 5 %.

AAV3: zum Entfernen der Boc-Schutzgruppe (vgl. Lit.^{68, 69, 70, 71})

Das Boc-geschützte Zincke-Salz wird in der notwendigen Menge Methylenchlorid gelöst. Evtl. ist zum Lösen ein Zusatz einer geringen Menge MeOH erforderlich. Mittels einer Gaseinleitungsapparatur wird aus NaCl und H_2SO_4 HCl-Gas erzeugt und dieses in die eisgekühlte Lsg. des Zincke-Salzes eingeleitet. Man leitet etwa 10 min Gas ein und rührt dabei die Lösung mittels eines Magnetrührers. Anschließend wird die Lsg. des Zincke-Salzes i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man trocknet an der Ölpumpe. Es ist keine weitere Reinigungsoperation erforderlich.

AAV4: Umsetzung mit HNEt_2

1 mmol des entschützten Zincke-Salzes wird in 1 ml MeOH und etwa 5 ml Methylenchlorid gelöst. Man rührt die Lsg. magnetisch und setzt 0.8 ml Diethylamin hinzu. Meist verfärbt sich die Lsg. sofort nach Zusatz desamins intensiv dunkelrot-violett. Der Ansatz wird 3 h bei RT gerührt und der Reaktionsverlauf dc verfolgt.

Aufarbeitungsmethode A: (bei sehr hydrophilen Produkten). Der Ansatz wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und kurz an der Ölpumpe getrocknet. Man setzt etwa 20 ml H_2O hinzu und extrahiert 3 bis 4 mal mit 20 ml EtOAc. Das Produkt (Iminiumsalz) befindet sich in der wäßrigen Phase zusammen mit Diethylamin-HCl. Diese wird einrotiert. In den org. Phasen befindet sich das lipophile Dinitroanilin. Der Rückstand der einrotierten wäßrigen Phase wird in einer entsprechenden

Menge Methylenchlorid gelöst (etwa 15 ml) und mit 1.5 g K_2CO_3 je 1 mmol Edukt versetzt. Das K_2CO_3 überführt das Diethylamin-HCl in das freie Amin. Die Suspension wird etwa 8 h bei RT magnetisch gerührt. Anschließend wird vom K_2CO_3 abgesaugt und die Lsg. einrotiert. Man trocknet (über Nacht) an der Ölpumpe, dabei wird das restliche freie Amin entfernt. Meist ist im Produkt noch eine geringe Menge des Diethylamins enthalten, was jedoch die weitere Umsetzung nicht stört.

Aufarbeitungsmethode B: (bei eher lipophilen Produkten). Der Ansatz wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und sc gereinigt. Dazu verwendet man meist eine relativ geringe Menge Kieselgel (vgl. Sc von *Zincke*-Salzen) und eluiert mittels Gradientenelution. Auch hier eignen sich meist Methylenchlorid / MeOH-Gemische.

AAV5: Umsetzung mit NEt_3

1 mmol des entschützten *Zincke*-Salzes wird in 1 ml MeOH und etwa 5 ml Methylenchlorid gelöst. Man rührt die Lsg. magnetisch bei RT und setzt 0.8 ml Triethylamin hinzu. Meist verfärbt sich die Lsg. auf Zusatz desamins sofort intensiv dunkel. Der Reaktionsverlauf wird dc verfolgt. Nach etwa 35 min wird mit 10 ml H_2O versetzt und 3 bis 4 mal mit 15 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Meist erhält man kristalline Pulver, die noch umkristallisiert oder mit Diethylether gewaschen werden.

AAV6: Hydrolyse zum Aldehyd (vgl. Lit.^{19, 72, 73, 74, 75})

1 mmol Iminiumsalz wird in 4 ml MeOH gelöst. Man setzt eine Lsg. von 0.45 g KOH-Rotuli in 3 ml MeOH hinzu und rührt magnetisch für etwa 7 min bei RT. Der Reaktionsverlauf wird dc verfolgt.

Aufarbeitungsmethode A: Der Ansatz wird einrotiert und mit 15 ml H_2O versetzt. Man extrahiert 3 bis 4 mal mit 15 ml Methylenchlorid bzw. EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Reinigung des Rohproduktes erfolgt sc.

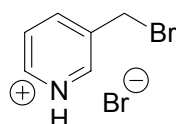
Aufarbeitungsmethode B: Der Ansatz wird ohne vorher einzurotieren mit 15 ml H_2O versetzt. Man extrahiert 3 bis 4 mal mit 15 ml Methylenchlorid bzw. EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Reinigung des Rohproduktes erfolgt sc.

3. Synthesevorschriften und analytische Daten

3.1 Machbarkeitsstudie

3.1.1 Machbarkeitstudie, Untersuchungen zur Kettenlänge

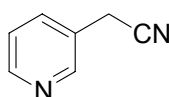
Darstellung von 3-(Brommethyl)pyridin Hydrobromid (57)



$C_6H_7Br_2N$ (252.93)

Analog Lit.^{76, 77}, analytische Daten entsprechen Lit.⁷⁸

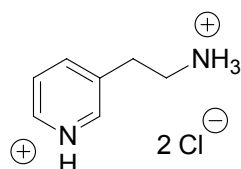
Darstellung von Pyridin-3-yl-acetonitril (58)



$C_7H_6N_2$ (118.14)

Nach Lit.^{76, 79, 80}

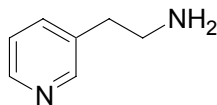
Darstellung von 2-(3-Pyridinyl)-ethylamin Dihydrochlorid (59)



$C_7H_{12}Cl_2N_2$ (195.09)

20 g RaNi-Legierung werden mit 140 ml H_2O versetzt. Man gibt portionsweise 31 g NaOH dazu und rührt zuerst 10 min bei RT und erwärmt dann 30 min bei 70 °C auf dem Wasserbad. Es wird abdekantiert, 1 mal mit 100 ml und 2 mal mit 50 ml H_2O gewaschen. Anschließend wird noch 2 weitere Male mit 50 ml MeOH gewaschen. Nun gibt man zum Katalysator **58** (11.8 g, 100 mmol) gelöst in 50 ml MeOH sowie 50 ml einer ges. Lsg. von NH_3 in MeOH. Man hydriert 90 min bei 90 atm und 50 °C, filtriert den Katalysator ab und wäscht mit MeOH. Die vereinigten Filtrate werden einrotiert und mit 200 ml 2N HCl versetzt. Man rotiert ein und läßt stehen bis Kristallisation erfolgt. Es wird aus MeOH umkristallisiert. Ausb. 15.05 g, 77 %, farblose Kristalle.

Analytische Daten entsprechen Lit.⁸¹

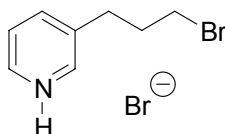
Darstellung von 2-(3-Pyridinyl)-ethylamin (54b)

$C_7H_{10}N_2$ (122.17)

3.90 g (20 mmol) **59** werden mit 50 ml 10 %iger NaOH versetzt und 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Man wäscht die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4 .

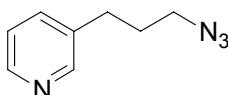
Ausb. 2.27 g, 93 %, schwach gelbes Öl. Analytische Daten entsprechen Lit.⁸²

Darstellung von 3-(3-Brompropyl)-pyridin-HBr (61)

$C_8H_{11}Br_2N$ (280.99)

27.44 g (200 mmol) 3-(3-Pyridinyl)-propanol **60** und 240 ml 48 %ige HBr werden bei 115 °C über Nacht auf dem Ölbad erhitzt. Am nächsten Tag wird die HBr abrotiert und der Ansatz stehen gelassen, bis Kristallisation erfolgt. Die Kristalle werden in 20 ml Aceton suspendiert und abgesaugt. Ausb. 28.52 g, 51 %, hellbeige Kristalle.

Analytische Daten entsprechen Lit.⁸³

Darstellung von 3-(3-Azidopropyl)-pyridin (62)

$C_8H_{10}N_4$ (162.19)

28.52 g (101.5 mmol) **61** werden mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. versetzt und 4 mal mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das erhaltene hellbraune Öl (die freigesetzte Base) wird sofort in eine Suspension von 40 g NaN_3 in 500 ml DMF gegeben und 22 h auf dem Ölbad bei 60 °C erhitzt. Man rotiert das DMF ab und setzt 150 ml H_2O zu. Es wird 4 mal mit 100 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten Et_2O -Phasen werden 2 mal mit 50 ml H_2O und 2 mal mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 und rotiert ein. Das Rohprodukt (12.98 g, braunes Öl) wird sc (SiO_2 , $EtOAc$) gereinigt. Ausb. 12.11 g, 74 %, gelbes Öl.

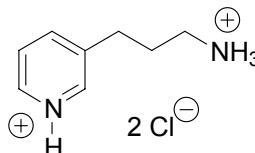
Elementaranalyse: Ber. C 59.24 H 6.21 N 34.54

Gef. C 59.22 H 6.25 N 34.53

IR (cm^{-1}): 2961 (CH), 2097 (N_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.57 – 8.43 (m, 2H, H2P + H6P); 7.59 – 7.49 (m, 1H, H4P); 7.32 – 7.21 (m, 1H, H5P); 3.32 (t, J = 6.66 Hz, 2H, Pyr- CH_2 -); 2.72 (t, J = 7.50 Hz, 2H, $-\text{CH}_2$ -); 2.01 – 1.84 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -).

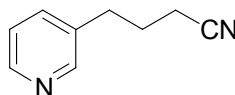
Darstellung von 3-(3-Pyridinyl)-propylamin-di-HCl (63)



$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (209.12)

10.48 g (64.3 mmol) **62** und 65 ml Pyridin werden im Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit 26.5 g (101 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Man rührt 2 Tage bei RT und gibt 16.5 ml konz. NH_3 dazu. Man rührt 2 weitere Tage bei RT, rotiert das Pyridin ab und gibt 700 ml Et_2O dazu. Nun werden noch 250 ml 2N-HCl zugegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Die Et_2O -Phasen werden abgetrennt, die HCl-Phase wird 3 mal mit 100 ml Et_2O gewaschen. Die HCl-Phase wird einrotiert und der Rückstand bis zur Kristallisation stehengelassen. Man kristallisiert aus 140 ml EtOH um. Ausb. 11.23 g, 83 %, farblose Kristalle. Analytische Daten entsprechen Lit.⁸⁴

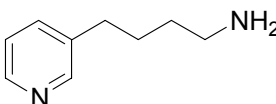
Darstellung von 4-(Pyridin-3-yl)-butyronitril (65)



$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2$ (146.19)

28.5 g (100 mmol) **61** werden mit 50 ml konz. NaOH versetzt und 5 mal mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, einrotiert und sofort mit 60 ml DMSO versetzt. Man gibt 11 g (224 mmol) NaCN dazu und rührt den Ansatz zuerst 20 min bei RT und anschließend 2.25 h bei 70 °C im Ölbad. Man läßt abkühlen und setzt 500 ml H_2O zu. Es wird 4 mal mit 200 ml Et_2O extrahiert und die vereinigten Et_2O -Phasen werden 2 mal mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 , rotiert ein und trocknet an der Ölpumpe. Das Rohprodukt (braunes Öl, 9.04 g) wird sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt. Ausb. 8.60 g, 59 %, braunes Öl, analytische Daten entsprechen Lit.⁸³

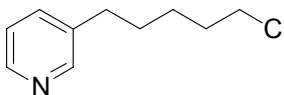
Darstellung von 4-(3-Pyridinyl)-butylamin (54d)



$C_9H_{14}N_2$ (150.22)

10 g RaNi-Legierung werden mit 100 ml H_2O versetzt. Man gibt portionsweise 15.5 g NaOH dazu und rührt zuerst 10 min bei RT und erwärmt dann 30 min bei 70 °C auf dem Wasserbad. Es wird abdekantiert, 1 mal mit 100 ml und 2 mal mit 50 ml H_2O gewaschen. Anschließend wird noch 2 weitere Male mit 50 ml MeOH gewaschen. Nun gibt man zum Katalysator **65** (8.60 g, 58.8 mmol) gelöst in 25 ml MeOH sowie 25 ml einer ges. Lsg. von NH_3 in MeOH. Man hydriert 90 min bei 90 atm und 50 °C, filtriert den Katalysator ab und wäscht mit MeOH. Die vereinigten Filtrate werden einrotiert und an der Ölpumpe getrocknet. Man erhält ein graues Öl (9.16 g), das sofort weiter umgesetzt wird. NMR-Daten entsprechen Lit.⁸³

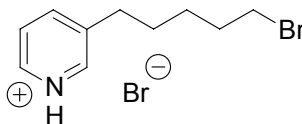
Darstellung von 3-(5-Chlorpentyl)-pyridin (**67**)



$C_{10}H_{14}ClN$ (183.68)

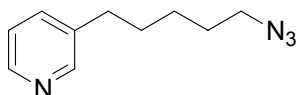
25 ml Diisopropylamin und 65 ml THF abs. werden bei –78 °C unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt und mit 124 ml (200 mmol) *n*-BuLi versetzt. Man rührt 15 min bei gleicher Temperatur und weitere 15 min bei 0 °C. Diese Lsg. wird zu einer Lsg. von 21.4 ml (20.5g, 220 mmol) 3-Picolin **66** in 65 ml THF abs. bei –78 °C getropft und 30 min gerührt. Nun tropft man eine Lsg. von 24.5 g (143 mmol) 1,4-Bromchlorbutan in 30 ml THF zu und läßt den Ansatz im Kältebad auf 0 °C kommen. Es werden 60 ml halbges. NH_4Cl -Lsg. zugesetzt und die org. Phase wird abgetrennt. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 5 mal mit 150 ml H_2O und 2 mal mit 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 und rotiert ein. Das Rohprodukt (gelbes Öl, 19.4 g) wird sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt. Ausb. 16.24 g, 62 %, gelbes Öl. Analytische Daten entsprechen Lit.⁸⁵

Darstellung von 3-(5-Brompentyl)-pyridin-HBr (**68**)



$C_{10}H_{15}Br_2N$ (309.04)

67 (16.24 g, 88.4 mmol) wird mit 200 ml 48 %iger HBr über Nacht im Ölbad bei 115 °C erhitzt. Die HBr wird am nächsten Tag abrotiert. Das braune Öl wird sofort weiter umgesetzt.

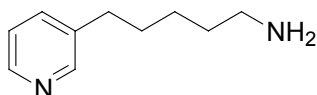
Darstellung von 3-(5-Azidopentyl)-pyridin (69)C₁₀H₁₄N₄ (190.25)Analog der Herstellung von **62**.Aus **68** (27.48 g, 88.9 mmol). Ausb. 14.89 g, 88 %, schwach gelbes Öl.

Elementaranalyse: Ber. C 63.13 H 7.42 N 29.45

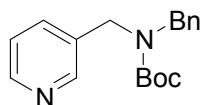
Gef. C 62.96 H 7.51 N 29.48

IR (cm⁻¹): 3029 (CH arom.), 2861 (-CH₂-), 2097 (N₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.52 – 8.42 (m, 2H, H₂P + H₆P); 7.57 – 7.43 (m, 1H, H₄P); 7.31 – 7.18 (m, 1H, H₅P); 3.27 (t, J = 6.75 Hz, 2H, Pyr-CH₂-); 2.63 (t, J = 7.41 Hz, 2H, -CH₂-); 1.73 – 1.36 (m, 6H, -CH₂-).

Darstellung von 5-(3-Pyridinyl)-pentylamin (54e)C₁₀H₁₆N₂ (164.25)Analog der Herstellung von **54c**.

Aus **69** (14.26 g, 75 mmol). Das Dihydrochlorid-Rohprodukt wird mit 20 %iger KOH versetzt und 3 mal mit 120 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Ausb. 10.64 g, 86 %, braunes Öl. Analytische Daten entsprechen Lit.⁸³

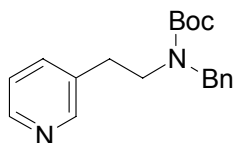
Darstellung von Benzyl-[(pyridin-3-yl)-methyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (48a)C₁₈H₂₂N₂O₂ (298.38)**54a** wird nach AAV1 umgesetzt. Ausb. 8.89 g, 90 %, schwach gelbes Öl.

Elementaranalyse Ber. C 72.46 H 7.43 N 9.39

Gef. C 72.25 H 7.41 N 9.49

IR (cm⁻¹): 3064, 3031 (CH arom.), 1692 (C=O).

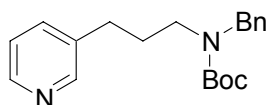
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.52 (dd, J = 4.80, 1.60 Hz, 1H, H₆P); 8.45 (d, J = 1.30 Hz, 1H, H₂P); 7.65 – 7.43 (m, 1H, H₄P); 7.39 – 7.16 (m, 6H, arom. + H₅P); 4.38 (s(br), 4H, CH₂-N-CH₂-); 1.50 (s, 9H, Boc).

Darstellung von Benzyl-[2-(pyridin-3-yl)-ethyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (48b)C₁₉H₂₄N₂O₂ (312.41)**54b** wird nach AAV1 umgesetzt. Ausb. 8.96 g, 88 %, schwach gelbes Öl.

Elementaranalyse:	Ber.	C 73.05	H 7.74	N 8.97
	Gef.	C 72.88	H 7.81	N 9.12

IR (cm⁻¹): 3064, 3031 (CH arom.), 1699 (C=O).

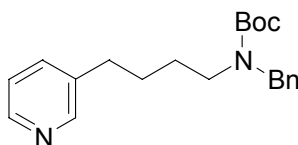
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.45 (dd, J = 4.80, 1.60 Hz, 1H, H6P); 8.38 (s, 1H, H2P); 7.55 – 7.16 (m, 7H, 5H arom. + H4P + H5P); 4.47 – 4.30 (m, 2H, CH₂-Ph); 3.39 (s(br), 2H, CH₂-N); 2.76 (s(br), 2H, Pyr-CH₂-); 1.45 (s, 9H, Boc).

Darstellung von Benzyl-[3-(pyridin-3-yl)-propyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (48c)C₂₀H₂₆N₂O₂ (326.43)**54c** wird nach AAV1 umgesetzt. Ausb. 9.29 g, 86 %, gelbes Öl.

Elementaranalyse:	Ber.	C 73.59	H 8.03	N 8.58
	Gef.	C 73.42	H 8.09	N 8.64

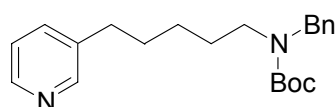
IR (cm⁻¹): 3031 (CH arom.), 1692 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.48 – 8.37 (m, 2H, H2P + H6P); 7.53 – 7.40 (m, 1H, H4P); 7.38 – 7.17 (m, 6H, arom. + H5P); 4.43 (s, 2H, N-CH₂-Ph); 3.36 – 3.10 (m, 2H, CH₂-N); 2.63 – 2.50 (m, 2H, Pyr-CH₂-); 1.90 – 1.70 (m, 2H, CH₂-CH₂-); 1.46 (s, 9H, Boc).

Darstellung von Benzyl-[4-(pyridin-3-yl)-butyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (48d)C₂₁H₂₈N₂O₂ (340.46)**54d** wird nach AAV1 umgesetzt. Ausb. 7.10 g, 63 %, schwach gelbes Öl.

Elementaranalyse:	Ber.	C 74.08	H 8.29	N 8.23
	Gef.	C 73.97	H 8.26	N 8.52
IR (cm ⁻¹):	3062, 3029 (CH aromat.), 2933 (-CH ₂ -), 1699 (C=O).			
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ (ppm) = 8.48 – 8.38 (m, 2H, H2P + H6P); 7.50 – 7.41 (m, 1H, H4P); 7.38 – 7.12 (m, 6H, aromat. + H5P); 4.41 (s(br), 2H, N-CH ₂ -Ph); 3.33 – 3.08 (m, 2H, CH ₂ -N); 2.69 – 2.50 (m, 2H, Pyr-CH ₂ -); 1.67 – 1.32 (m, 13 H, -CH ₂ - + Boc).			

Darstellung von Benzyl-[5-(pyridin-3-yl)-pentyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (48e)

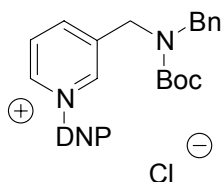


C₂₂H₃₀N₂O₂ (354.49)

54e wird nach AAV1 umgesetzt. Ausb. 10.3 g, 85 %, schwach gelbes Öl.

Elementaranalyse:	Ber.	C 74.54	H 8.53	N 7.90
	Gef.	C 74.71	H 8.46	N 8.04
IR (cm ⁻¹):	3029 (CH aromat.), 2932 (-CH ₂ -), 1694 (C=O).			
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ (ppm) = 8.48 – 8.32 (m, 2H, H2P + H6P); 7.50 – 7.08 (m, 7H, aromat. + H4P + H5P); 4.40 (s(br), 2H, CH ₂ -Ph); 3.18 (s(br), 2H, CH ₂ -N); 2.64 – 2.41 (m, 2H, Pyr-CH ₂ -); 1.70 – 1.17 (m, 15H, Boc + 3H -CH ₂ -).			

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)methyl]-pyridiniumchlorid (49a)



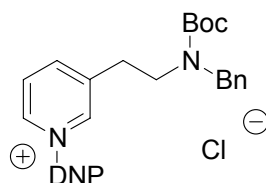
C₂₄H₂₅N₄O₆Cl (500.94)

48a (2.42 g, 8.11 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 3.42 g, 84 %, brauner Schaum.

IR (cm ⁻¹):	1690 (C=O), 1613, 1545, 1345 (NO ₂).			
¹ H-NMR (CD ₃ OD):	δ (ppm) = 9.27 (d, J = 2.46 Hz, 1H, H3D); 9.17 (d, J = 6.07 Hz, 1H, H6P); 9.06 (s(br), H2P); 8.92 (dd, J = 8.68, 2.60 Hz, 1H, H5D); 8.67 (d, J = 8.19 Hz, 1H, H4P); 8.34 – 8.20 (m, 1H, H5P); 8.22 (d, J = 8.70			

Hz, 1H, H6D); 7.40 – 7.22 (m, 5H, arom.); 4.72 (s, 2H, CH₂-Ph); 4.72 – 4.52 (m, 2H, Pyr-CH₂-); 1.48 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl]-pyridiniumchlorid (49b)



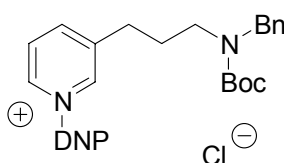
C₂₅H₂₇N₄O₆Cl (514.96)

48b (7.94 g, 25.4 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 11.50 g, 88 %, orange-gelber Schaum.

IR (cm⁻¹): 1686 (C=O), 1613, 1545, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.31 – 9.02 (m, 1H, H2P); 9.28 (d, J = 2.47 Hz, 1H, H3D); 9.16 (d, J = 6.12 Hz, 1H, H6P); 8.93 (dd, J = 8.69, 2.47 Hz, 1H, H5D); 8.72 (d, J = 7.96 Hz, 1H, H4P); 8.41 – 8.18 (m, 1H, H5P); 8.26 (d, J = 8.66 Hz, 1H, H6D); 7.41 – 7.21 (m, 5H, arom.); 4.48 (s(br), 2H, CH₂-Ph); 3.88 – 3.44 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-); 3.26 – 3.12 (m, 2H, Pyr-CH₂-); 1.40 (s(br), 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[3-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl]-pyridiniumchlorid (49c)



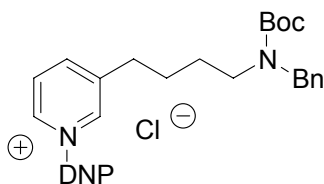
C₂₆H₂₉N₄O₆Cl (528.98)

48c (10.10 g, 30.94 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 15.90 g, 97 %, rot-brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 1684 (C=O), 1613, 1543, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.27 (d, J = 2.50 Hz, 1H, H3D); 9.19 (s, 1H, H2P); 9.14 (d, J = 6.14 Hz, 1H, H6P); 8.92 (dd, J = 8.68, 2.49 Hz, 1H, H5D); 8.76 (d, J = 7.54 Hz, 1H, H4P); 8.34 – 8.25 (m, 2H, H6D + H5P); 7.38 – 7.22 (m, 5H, arom.); 4.47 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.37 – 3.28 (m, 2H, CH₂-N); 2.93 (t, J = 7.60 Hz, 2H, Pyr-CH₂-); 2.07 – 1.90 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-); 1.43 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[4-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)butyl]-pyridiniumchlorid (49d)



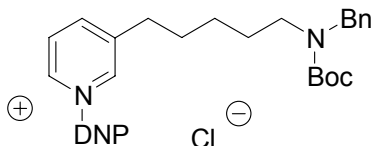
$C_{27}H_{31}N_4O_6Cl$ (543.01)

48d (9.28 g, 29.05 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 14.07 g, 89 %, gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): KBr 1686 (C=O), 1613, 1543, 1344 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.27 (d, J = 2.47 Hz, 1H, H3D); 9.23 (s, 1H, H2P); 9.14 (d, J = 6.14 Hz, 1H, H6P); 8.91 (dd, J = 8.70, 2.42 Hz, 1H, H5D); 8.78 (d, J = 8.10 Hz, 1H, H4P); 8.37 – 8.26 (m, 2H, H5P + H6D); 7.39 – 7.20 (m, 5H, arom.); 4.44 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.37 – 3.21 (m, 2H, CH_2 -N); 3.06 – 2.91 (m, 2H, Pyr- CH_2 -); 1.82 – 1.30 (m, 4H, $-CH_2-CH_2-$), 1.42 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[5-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)pentyl]-pyridiniumchlorid (49e)



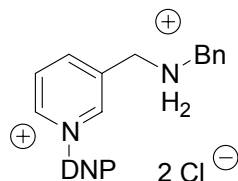
$C_{28}H_{33}N_4O_6Cl$ (557.04)

48e (7.23 g, 20.4 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 8.92 g, 83 %, brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 2934 ($-CH_2-$), 1682 (C=O), 1615, 1545, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.27 (d, J = 2.46 Hz, 1H, H3D); 9.22 (s, 1H, H2P), 9.13 (d, J = 6.12 Hz, 1H, H6P), 8.91 (dd, J = 8.67, 2.52 Hz, 1H, H5D); 8.80 (d, J = 8.24 Hz, 1H, H4P); 8.36 – 8.23 (m, 1H, H5P); 8.29 (d, J = 8.68 Hz, 1H, H6D); 7.40 – 7.18 (m, 5H, arom.); 4.43 (s, 2H, CH_2 -Ph); 3.21 (s(br), 2H, N- CH_2 -); 2.95 (t, J = 7.68 Hz, 2H, Pyr- CH_2 -); 1.88 – 1.18 (m, 6H, $-CH_2-$); 1.44 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 3-(Benzylamino)methyl-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridiniumchlorid-Hydrochlorid (50a)



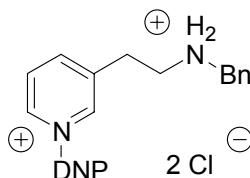
$C_{19}H_{18}N_4O_4Cl_2$ (437.28)

49a (2.93 g, 5.85 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 2.52 g, 99 %, gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 2726 ($-NH_2^+$), 1611, 1545, 1344 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.66 (s, 1H, H2P); 9.41 (ddd, J = 6.18, 1.22, 1.22 Hz, 1H, H6P); 9.29 (d, J = 2.47 Hz, H3D); 9.15 (ddd, J = 8.28, 1.32, 1.32 Hz, 1H, H4P); 8.94 (dd, J = 8.69, 2.58 Hz, 1H, H5D); 8.43 (d, J = 8.70 Hz, 1H, H6D); 8.47 (dd, J = 8.15, 6.25 Hz, 1H, H5P); 7.67 – 7.58 (m, 2H, aromat.); 7.51 – 7.44 (m, 3H, aromat.); 4.71 (s, 2H, $N-CH_2-$); 4.43 (s, 2H, CH_2-Ph).

Darstellung von 3-[2-(Benzylamino)ethyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridiniumchlorid-Hydrochlorid (50b)



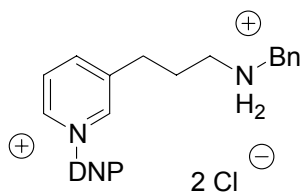
$C_{20}H_{20}N_4O_4Cl_2$ (451.30)

49b (10.19 g, 19.8 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 9.00 g, quant., gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 2720 ($-NH_2^+$), 1611, 1543, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.44 (s, 1H, H2P); 9.27 (d, J = 2.48 Hz, 1H, H3D); 9.23 (ddd, J = 6.18, 1.23, 1.23 Hz, H6P); 8.93 (d, J = 8.73 Hz, 1H, H4P oder H5D); 8.92 (d, J = 8.68 Hz, 1H, H4P oder H5D); 8.43 (d, J = 8.70 Hz, 1H, H6D); 8.35 (dd, J = 8.15, 6.19 Hz, H5P); 7.63 – 7.56 (m, 2H, aromat.); 7.50 – 7.42 (m, 3H, aromat.); 4.30 (s, 2H, CH_2-Ph); 3.62 – 3.41 (m, 4H, $-CH_2-$).

Darstellung von 3-[3-(Benzylamino)propyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-pyridiniumchlorid-Hydrochlorid (50c)



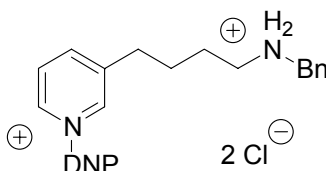
$C_{21}H_{22}N_4O_4Cl_2$ (465.33)

49c (2.62 g, 4.95 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 2.45 g, quant., gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 2784 ($-NH_2^+$), 1613, 1545, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.41 (s, 1H, H2P); 9.27 (d, $J = 2.42$ Hz, 1H, H3D); 9.19 (d, $J = 6.10$ Hz, 1H, H6P); 8.96 – 8.87 (m, 2H, H4P + H5D); 8.39 (d, $J = 8.70$ Hz, 1H, H6D); 8.33 (dd, $J = 8.10, 6.10$ Hz, 1H, H5D); 7.60 – 7.52 (m, 2H, arom.); 7.49 – 7.43 (m, 3H, arom.); 4.24 (s, 2H, $-CH_2-Ph$); 3.24 – 3.08 (m, 4H, Pyr- CH_2- + N- CH_2-); 2.33 – 2.15 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2-$).

Darstellung von 3-[4-(Benzylamino)butyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridiniumchlorid-Hydrochlorid (50d)



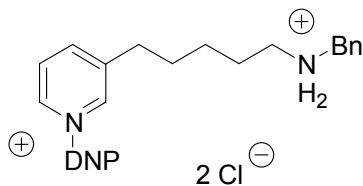
$C_{22}H_{24}N_4O_4Cl_2$ (479.36)

49d (12.04 g, 22.17 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 11.71 g, quant., orangefarbener Schaum.

IR (cm^{-1}): 2784 ($-NH_2^+$), 1615, 1545, 1346 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.38 (s, 1H, H2P); 9.26 (d, $J = 2.47$ Hz, 1H, H3D); 9.17 (ddd, $J = 6.15, 1.18$ Hz, H6P); 8.93 – 8.84 (m, 2H, H5D + H4P); 8.38 (d, $J = 8.68$, 1H, H6D); 8.31 (dd, $J = 8.10, 6.16$ Hz, 1H, H5P); 7.58 – 7.50 (m, 2H, arom.); 7.48 – 7.42 (m, 3H, arom.); 4.21 (s, 2H, CH_2-Ph); 3.20 – 3.02 (m, 4H, Pyr- CH_2- + N- CH_2-); 1.99 – 1.80 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$).

**Darstellung von 3-[5-(Benzylamino)pentyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridiniumchlorid-
Hydrochlorid (50e)**



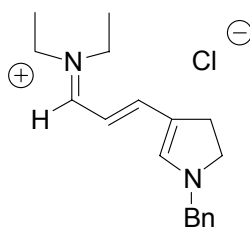
$C_{23}H_{26}N_4O_4Cl_2$ (493.38)

49e (5.72 g, 10.27 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 6.18 g, quant., gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 2944 ($-CH_2-$), 2766 ($-NH_2^+$), 1613, 1543, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.35 (s, 1H, H2P); 9.26 (d, $J = 2.42$ Hz, 1H, H3D); 9.15 (d, $J = 6.05$ Hz, 1H, H6P); 8.91 (dd, $J = 8.68, 2.41$ Hz, 1H, H5D); 8.85 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H, H4P); 8.36 (d, $J = 8.69$ Hz, 1H, H6D); 8.30 (dd, $J = 8.07, 6.17$ Hz, 1H, H5P); 4.20 (s, 2H, CH_2 -Ph); 3.12 – 2.99 (m, 4H, Pyr- \underline{CH}_2 - + N- \underline{CH}_2 -); 1.95 – 1.74 (m, 4H, $-CH_2-\underline{CH}_2-CH_2-\underline{CH}_2-CH_2-$); 1.59 – 1.39 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-\underline{CH}_2-CH_2-CH_2-$).

**Darstellung von 1-Benzyl-4-(3-diethylaminoprop-2-enylen)-3,4-dihydro-2H-pyrrolium-
chlorid (51a)**



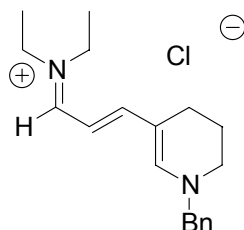
$C_{18}H_{25}N_2Cl$ (304.86)

50b (2.26 g, 5 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A. Ausb. 1.5 g, 98 %, schaumartig-ölige rote Masse.

IR (cm^{-1}): 2977, 1626, 1599, 1537, 1387.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.97 (s, 1H, N- $\underline{CH}=\underline{CH}$); 7.58 – 7.30 (m, 7H, 5H arom. + $-CH=CH-CH=N(Et)_2$ + $-CH=CH-\underline{CH}=N(Et)_2$); 5.54 – 5.41 (m, 1H, $-CH=CH-\underline{CH}=N(Et)_2$); 4.73 (s, 2H, CH_2 -Ph); 3.91 – 3.80 (m, 2H, N- \underline{CH}_2); 3.58 – 3.44 (m, 4H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3); 2.97 – 2.83 (m, 2H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2); 1.36 – 1.20 (m, 6H, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3).

Darstellung von 1-Benzyl-5-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridiniumchlorid (51b)



$C_{19}H_{27}N_2Cl$ (318.89)

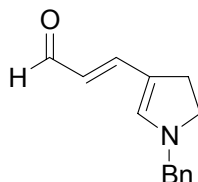
50c (4.70 g, 10 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A.

Ausb. 3.13 g, 98 %, orange-gelbe schaumig-ölige Masse.

IR (cm^{-1}): KBr 2934, 1638, 1545, 1443, 1356.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.84 (s, 1H, N-CH=); 7.65 (d, J = 11.80 Hz, 1H, -CH=N(Et)₂); 7.47 – 7.30 (m, 6H, aromat. + N-CH=C-CH=CH-); 5.77 (dd, J = 12.06, 11.80 Hz, 1H; N-CH=C-CH=CH-); 4.66 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.55 (q, J = 7.20 Hz, 4H, N-CH₂-CH₃); 3.37 – 3.29 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-); 2.42 – 2.34 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-); 1.97 – 1.83 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-); 1.33 – 1.24 (m, 6H, N-CH₂-CH₃).

Darstellung von 3-(1-Benzyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-propenal (52a)



$C_{14}H_{15}NO$ (213.28)

51a (1.48 g, 4.85 mmol) werden nach AAV6 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A.

Extraktion mit EtOAc. Reinigung sc (SiO_2 , EtOAc). Ausb. 0.65 g, 63 %, gelbbraune Kristalle.

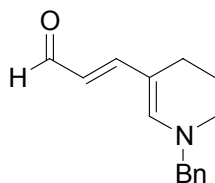
Elementaranalyse: Ber. C 78.84 H 7.09 N 6.57

Gef. C 78.48 H 7.57 N 6.17

Smp.: 76 °C

IR (cm^{-1}): KBr 1642 (C=O), 1588, 1540.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.32 (d, J = 8.30 Hz, 1H, CHO); 7.25 (d, J = 14.40 Hz, 1H, =CH(C=CN)); 7.21 – 7.43 (m, 5H, aromat.); 6.82 (s, 1H, =CHN); 5.59 (dd, J = 8.30, 14.40 Hz, 1H, -CH=CHO); 4.32 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.50 (t, J = 9.80 Hz, 2H, CH₂); 2.75 (t, J = 9.80 Hz, 2H, CH₂-N).

Darstellung von 3-(1-Benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)-propenal (52b)C₁₅H₁₇NO (227.30)

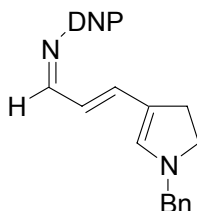
51b (0.64 g, 2.0 mmol) werden nach AAV6 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A. Extraktion mit EtOAc. Reinigung sc (SiO₂, EtOAc). Ausb. 0.38 g, 83 %, gelbbraune Kristalle.

Elementaranalyse:	Ber.	C 79.26	H 7.54	N 6.16
	Gef.	C 79.04	H 7.55	N 6.05

Smp.: 63 °C

IR (cm⁻¹): 1644 (C=O), 1598, 1545.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.33 (d, J = 8.30 Hz, 1H, CHO); 7.20 – 7.43 (m, 5H, arom.); 7.05 (d, J = 14.50 Hz, 1H, =CH(C=CN)); 6.84 (s, 1H, =CHN); 5.77 (dd, J = 8.30, 14.50 Hz, 1H, -CH=CHO); 4.33 (s, 2H, CH₂Ph); 3.11 (t, J = 5.60 Hz, 2H, CH₂N); 2.22 (t, J = 6.30 Hz, 2H, CH₂C=C); 1.84 – 1.96 (m, 2H, CH₂).

Darstellung von N-[3-(N-Benzyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-prop-2-enyliden]-2,4-dinitroanilin (53a)C₂₀H₁₈N₄O₄ (378.38)

50b (1.16 g, 2.57 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt.

Ausb. 0.91 g, 96 %, dunkelgrün-metallisch schimmernde Kristalle.

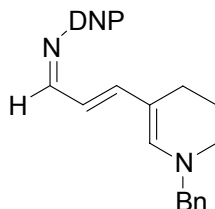
Smp.: 119 °C

IR (cm⁻¹): 2907, 1670, 1578, 1505, 1431.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.68 (d, J = 2.58 Hz, 1H, H3D); 8.29 (dd, J = 8.92, 2.58 Hz, 1H, H5D); 7.98 (d, J = 9.91 Hz, 1H, N=CH); 7.47 – 7.06 (m, 5H arom. + 1H N-CH=); 7.14 (d, J = 14.27 Hz, 1H, -CH=CH-CH=N); 7.10 (d, J = 8.92 Hz, 1H, H6D); 5.90 (dd, J = 14.27, 9.91 Hz, 1H, -

CH=CH-CH=N); 4.36 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.62 – 3.40 (m, 2H, CH₂-CH₂-N); 2.89 – 2.73 (m, 2H, , CH₂-CH₂-N).

Darstellung von *N*-[3-(*N*-Benzyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-prop-2-enyliden]-2,4-dinitroanilin (53b)



C₂₁H₂₀N₄O₄ (392.41)

50c (1.00 g, 2.15 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt.

Ausb. 0.73 g, 86 %, dunkelgrün-metallisch schimmernde Kristalle.

Elementaranalyse:	Ber.	C 64.28	H 5.14	N 14.28
	Gef.	C 64.05	H 5.23	N 14.01

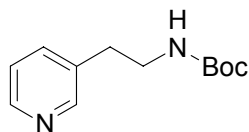
Smp.: 147-148 °C

IR (cm⁻¹): 2915, 2361, 1624, 1514, 1474.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.69 (d, J = 2.60 Hz, 1H, H3D); 8.30 (dd, J = 8.90, 2.60 Hz, 1H, H5D); 7.98 (d, J = 9.80 Hz, 1H, DNP-N=CH); 7.45 – 7.20 (m, 5H, aromat.); 7.10 (d, J = 8.90 Hz, 1H, H6D); 6.95 (d, J = 14.40 Hz, N-CH=C-CH=CH-); 6.86 (s, 1H, Ph-CH₂-N-CH=); 6.07 (dd, J = 14.40, 9.80 Hz, 1H, N-CH=C-CH=CH-); 4.36 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.18 – 3.08 (m, 2H, CH₂-N); 2.32 – 2.19 (m, 2H, =CH-CH₂-); 1.98 – 1.86 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂).

3.1.2 Ringschluß über eine primäre Aminogruppe in der Seitenkette

Darstellung von (2-Pyridin-3-ylethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (70)



C₁₂H₁₈N₂O₂ (222.28)

3.90 g (20 mmol) **59** werden mit 50 ml 10 %iger NaOH versetzt. Man extrahiert 3 mal mit 50 ml CH₂Cl₂, trocknet über Na₂SO₄ und rotiert ein. Man erhält ein schwach gelbes Öl (2.27 g, 93 %), das

in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst wird und mit 4.36 g (20 mmol) Boc_2O versetzt wird. Man rührt 2 h bei RT, setzt 30 ml H_2O dazu und trennt die org. Phase ab. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt. Ausb. 3.85 g, 93 %, farbloses Öl.

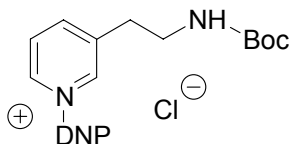
Elementaranalyse: Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60

Gef. C 64.95 H 8.20 N 12.56

IR (cm^{-1}): 3255 (NH), 1707 (C=O).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.51 – 8.43 (m, 2H, H2P + H6P); 7.61 – 7.53 (m, 1H, H4P); 7.29 (dd, J = 7.88, 4.98 Hz, 1H, H5P); 4.63 (s(br), 1H, NH, austauschbar); 3.39 (q, J = 6.63 Hz, 2H, N- CH_2 -); 2.82 (t, J = 6.97 Hz, 2H, Pyr- CH_2 -); 1.42 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)pyridiniumchlorid (71)



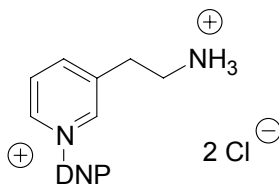
$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}$ (424.84)

70 (3.72 g, 16.7 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 6.11 g, 86 %, gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 1705 (C=O), 1615, 1544, 1345 (NO_2).

^1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.24 (d, J = 2.40 Hz, 1H, H3D); 9.22 (s(br), 1H, H2P); 9.12 (ddd, J = 6.17, 1.20, 1.20 Hz, 1H, H6P); 8.89 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.76 (ddd, J = 8.15, 1.35, 1.35 Hz, H4P); 8.24 (d, J = 8.67 Hz, 1H, H6D); 8.32 – 8.20 (m, 1H, H5P); 3.48 – 3.38 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -N); 3.13 – 3.03 (m, 2H, CH_2 - CH_2 -N); 1.34 (s, 9H, -Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(2-aminoethyl)pyridiniumchlorid-hydrochlorid (72)



$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2$ (361.18)

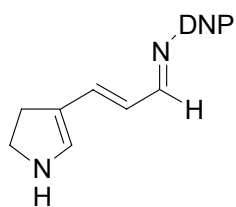
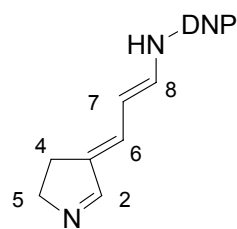
71 (6.05 g, 14.24 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt.

Ausb. 5.53 g, quant., orange-gelber Schaum.

IR (cm⁻¹): 1611, 1544, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.40 (s(br), 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.30 Hz, 1H, H3D); 9.21 (ddd, J = 6.17, 1.32, 1.32 Hz, 1H, H6P); 8.93 – 8.84 (m, 1H, H4P); 8.88 (dd, J = 8.69, 2.53 Hz, 1H, H5D); 8.39 (d, J = 8.74 Hz, 1H, H6D); 8.32 (ddd, J = 8.15, 6.17, 0.47 Hz, 1H, H5P); 3.46 – 3.33 (m, 4H, -CH₂-CH₂).

Darstellung eines Tautomerengemisches von *N*-[3-(4,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)-prop-2-enylden]-2,4-dinitroanilin (73**) und *N*-[3-(4,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)prop-2-enylden]-2,4-dinitroanilin (**73a**)**

**73****73a**

C₁₃H₁₂N₄O₄ (288.26)

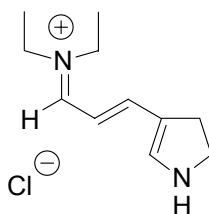
72 (0.72 g, 2 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Ausb. Rohprodukt 0.59 g, quant., braun-schwarzes Pulver. Durch Umkristallisation von 100 mg mit EtOH ließen sich 63 mg, 63 % braune Kristalle gewinnen. Bei dem gewonnenen Produkt handelt es sich um ein Tautomerengemisch von **73** und **73a**, wobei das Tautomer **73a** überwiegt (ca. 70 %).

Elementaranalyse:	Ber.	C 54.17	H 4.20	N 19.44
	Gef.	C 54.00	H 4.44	N 18.97

IR (cm⁻¹): 3303 (NH), 2925 (-CH₂), 1615, 1542, 1335 (NO₂).

NMR-Daten für Tautomer **73a**:

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.41 (d, J = 11.10 Hz, 1H, NH, austauschbar); 9.16 (d, J = 2.65 Hz, 1H, H3D); 8.37 (dd, J = 9.46, 2.65 Hz, 1H, H5D); 7.80 (tr, J = 2.30 Hz, 1H, H2); 7.26 (d, J = 9.44 Hz, 1H, H6D); 7.00 (d, J = 13.15 Hz, 1H, H8); 6.48 (dt, J = 11.38, 2.71 Hz, 1H, H6); 6.20 (dd, J = 13.18, 11.37 Hz, 1H, H7); 4.20 – 4.02 (m, 2H, CH₂-N); 2.67 – 2.57 (m, 2H, CH₂-CH₂-N).

Darstellung von 4-(3-Diethylaminoprop-2-enyliden)-3,4-dihydro-2H-pyrrolium-chlorid (74)

C₁₁H₁₉N₂Cl (214.73)

Variante I

72 (1.81 g, 5 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Beim Ausschütteln der wäßrigen Lsg. mit EtOAc fällt ein Niederschlag aus, der abgetrennt wird (0.72 g). In der wäßrigen Phase befindet sich nicht das gewünschte Produkt, dafür ist in der einrotierten EtOAc-Phase eine andere Verbindung zu finden (0.56 g). Nach dünnschichtchromatischer Untersuchung des Niederschlages und der in der EtOAc-Phase enthaltenen Verbindung kann festgestellt werden, daß diese identisch sind. Es handelt sich um Verbindung **73a**, die mit Dinitroanilin verunreinigt ist. Nach sc (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH, 9 : 1) Reinigung des Rückstandes der EtOAc-Phase können 0.39 g **73a** isoliert werden.

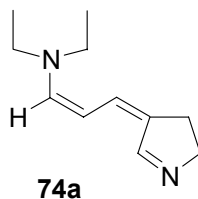
Variante II

72 (0.36 g, 1 mmol) wird in 5 ml MeOH und 25 ml CHCl₃ gelöst und mit 0.8 ml HNEt₂ versetzt. Man erhitzt 22 h unter Rückfluß und befreit den Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel. Nach dünnschichtchromatographischer Untersuchung stellt sich heraus, daß es sich bei der entstandenen Verbindung wieder um obige Substanz handelt. Auf eine weitere Aufarbeitung wird verzichtet.

Variante III

Diesmal wird als höher siedendes Lösungsmittel *n*-BuOH verwendet. Man löst **72** (0.36 g, 1 mmol) in 8 ml MeOH und 30 ml *n*-BuOH. Die Lsg. wird mit 0.8 ml HNEt₂ versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 h werden weitere 0.8 ml HNEt₂ zugesetzt. Nach insgesamt 20 h wird der Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und mit 25 ml H₂O versetzt. Das gebildete Dinitroanilin wird mit EtOAc extrahiert und die wäßrige Phase wird einrotiert. Der verbleibende Rückstand (0.27 g) wird mit 1.5 g K₂CO₃ und 20 ml CH₂Cl₂ versetzt und 8 h gerührt. Es wird abgesaugt und mit CH₂Cl₂ nachgewaschen. Die Lsg. wird einrotiert.

Ausb. 0.12 g, 67 %, braunes Öl. Das Rohprodukt und das mit K₂CO₃ gereinigte Produkt werden NMR-spektroskopisch untersucht. Beim Rohprodukt handelt es sich sehr wahrscheinlich um das Hydrochlorid **74**, wohingegen nach der Reinigung mit K₂CO₃ das doppelt vinyloge freie Amidin **74a** vorliegt.



$C_{11}H_{18}N_2$ (178.27)

1H -NMR-Daten von **74**:

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.93 (s, 1H, H2Het.); 7.51 (d, J = 12.16 Hz, 1H, $\underline{H}C=NEt_2$); 7.52 (d, J = 12.53 Hz, 1H, Het- $\underline{C}H=CH$); 5.42 (dd, J = 12.30, 12.30 Hz, 1H, $-\underline{C}H=CH$ -Het.); 4.00 – 3.90 (m, 2H, H5Het.); 3.45 (q, J = 7.22 Hz, 4H, N- $\underline{C}H_2$ - $\underline{C}H_3$); 2.88 – 2.77 (m, 2H, H4Het.); 1.22 (t, J = 7.17 Hz, 6H, $-\underline{C}H_3$).

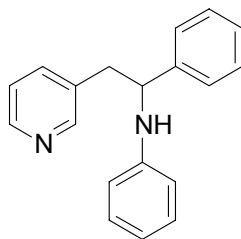
1H -NMR-Daten von **74a**:

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.69 (s, 1H, H2Het.); 6.94 (d, J = 12.51 Hz, 1H, $(Et)_2N$ - $\underline{C}H=$); 6.90 (dt, J = 11.81, 2.14 Hz, 1H, $-\underline{C}H=\underline{C}H$ -Het.); 5.10 (dd, J = 12.31, 12.14 Hz, 1H, $-\underline{C}H=CH$ -Het.); 3.95 – 3.86 (m, 2H, H5Het.); 3.28 (q, J = 7.13 Hz, 4H, N- $\underline{C}H_2$ - $\underline{C}H_3$); 2.66 – 2.56 (m, 2H, H4Het.); 1.15 (t, J = 7.16 Hz, 6H, $-\underline{C}H_2$ - $\underline{C}H_3$).

MS (EI): 178.0 ($M^{+\bullet}$).

3.1.3 *N*-Arylsubstitution

Darstellung von 1,*N*-Diphenyl-2-(pyridin-3-yl)ethanamin (**85**)



$C_{19}H_{18}N_2$ (274.36)

1.8 ml Diisopropylamin und 4 ml THF abs. werden auf $-78^\circ C$ gekühlt und unter N_2 -Atmosphäre mit 8.8 ml (14 mmol) *n*-BuLi-Lsg. versetzt. Man rührt 15 min bei gleicher Temperatur und rührt weitere 15 min bei $0^\circ C$. Diese Lsg. wird bei $-78^\circ C$ zu einer Lsg. von 1.6 ml (1.53 g, 16 mmol) Picolin **66** in 14 ml THF abs. getropft. Man rührt 30 min bei $-78^\circ C$ und läßt eine Lsg. von Benzylidenanilin (1.82 g, 10 mmol) in 10 ml THF zutropfen. Man läßt den Ansatz auf $0^\circ C$

kommen, gibt 10 ml halbg. NH_4Cl -Lsg. hinzu und trennt die org. Phase ab. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit 20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit 20 ml NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, einrotiert und an der Ölpumpe getrocknet. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , EtOAc). Ausb. 1.32 g, 48 %, farblose Kristalle.

Elementaranalyse: Ber. C 83.18 H 6.61 N 10.21

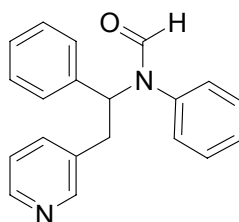
Gef. C 83.20 H 6.70 N 10.21

Smp.: 109 – 110 °C

IR (cm^{-1}): 3272 (NH), 3031 (CH arom.).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.47 (dd, $J = 4.81, 1.61$ Hz, 1H, H6P); 8.39 (d, $J = 1.73$ Hz, 1H, H2P); 7.42 – 7.35 (m, 1H, arom.); 7.35 – 7.16 (m, 6H, arom.); 7.13 – 7.04 (m, 2H, NH-m-H-Ph); 6.69 – 6.62 (m, 1H, NH-p-H-Ph); 6.55 – 6.48 (m, 2H, NH-o-H-Ph); 4.61 (t, $J = 6.90$ Hz, 1H, CH-Ph); 3.74 (s(br), 1H, NH, austauschbar); 3.14 (d, $J = 6.84$ Hz, 2H, CH_2 -Ph).

Darstellung von *N*-Phenyl-*N*-(1-phenyl-2-pyridin-3-ylethyl)formamid (75)



$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (302.37)

85 (2.19 g, 8 mmol) wird 45 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 2.5 ml Reagenz* versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das CH_2Cl_2 wird abrotiert und 25 ml H_2O werden zugesetzt. Man extrahiert 3 mal mit 30 ml EtOAc. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden zuerst mit 30 ml 5N-NaOH, anschließend mit 40 ml H_2O und schließlich noch 2 mal mit 30 ml NaCl -Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 , rotiert ein und trocknet an der Ölpumpe. Das erhaltene schwach gelbe Öl wird sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt. Ausb. 2.35 g, 97 %, farbloser Schaum.

* Reagenz: Gemischtes Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure:

10 ml Acetanhydrid wird bei 0 °C gerührt. Es werden langsam 5 ml Ameisensäure zugetropft. Man beläßt 10 min bei 0 °C und erhitzt dann 10 min auf 60 °C. Anschließend wird wieder auf 0 °C gekühlt.

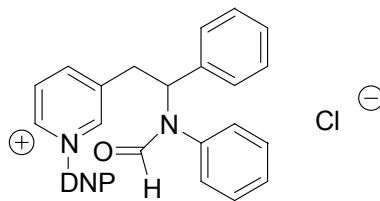
Elementaranalyse: Ber. C 79.44 H 6.00 N 9.26

Gef. C 79.30 H 6.04 N 9.26

IR (cm^{-1}): Film 3062, 3033 (CH arom.), 1684 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.47 (dd, J = 4.72, 1.10 Hz, 1H, H6P); 8.37 – 8.33 (m, 1H, H2P); 8.23 (s, 1H, N-CHO); 7.67 (ddd, J = 7.89, 2.23, 1.70 Hz, 1H, H4P); 7.39 – 7.19 (m, 9H, arom.); 6.65 – 6.59 (m, 2H, arom.); 6.13 (dd, J = 9.46, 6.99 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -Ph); 3.43 – 3.29 (CH_2 -Pyr).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-phenyl-2-(*N*-phenylformamido)ethyl]-pyridiniumchlorid (76)



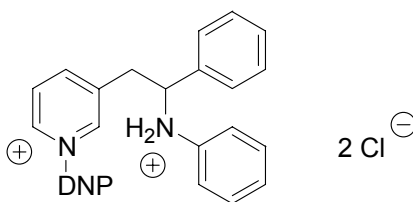
$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}$ (504.93)

75 (1.51 g, 5 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 2.28 g, 90 %, gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 1665 (C=O), 1613, 1541, 1343 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.32 (s, 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.50 Hz, 1H, H3D); 9.15 (ddd, J = 6.14, 1.15, 1.15 Hz, 1H, H6P); 8.89 (dd, J = 8.68, 2.49 Hz, 1H, H5D); 8.92 – 8.64 (m, 1H, DNP-Pyr); 8.31 – 8.14 (m, 3H, DNP-Pyr + HCO-N); 7.39 – 7.19 (m, 8H, arom.); 6.87 – 6.73 (m, 2H, arom.), 6.35 – 6.16 (m, 1H, CH); 3.93 – 3.68 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-phenyl-2-(2-phenylamino)ethyl]pyridiniumchlorid-hydrochlorid (77)



$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2$ (513.38)

76 (1.0 g, 1.98 mmol) wird in 10 ml EtOH und mit 10 ml HCl konz. versetzt. Anschließend wird die Lsg. 66 h unter Rückfluß erhitzt. Der EtOH und die Säure werden unter Vakuum abrotiert.

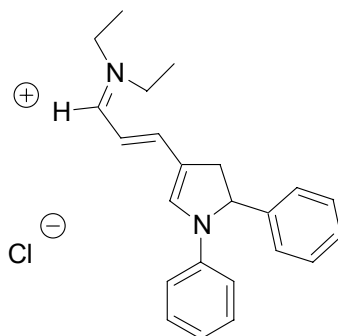
Ausb. 1.11 g, quant., hellgrüner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3035 (CH arom.), 2637 ($-\text{NH}_2^+$), 1611, 1545, 1343 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.36 (s, 1H, H2P); 9.25 – 9.12 (m, 1H, Pyr-DNP); 9.11 – 9.00 (m, 1H, Pyr-DNP); 8.85 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.78 – 8.49 (m, 1H, Pyr-DNP); 8.30 – 8.01 (m, 2H, Pyr-DNP); 7.43 – 7.25

(m, 10H, arom.); 5.30 – 5.10 (m, 1H, CH); 4.09 – 3.80 (m, 2H, -CH₂-).

Darstellung von 4-(3-Diethylaminoprop-2-enylen)-1,2-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrroliumchlorid (78)



C₂₃H₂₇N₂Cl (366.93)

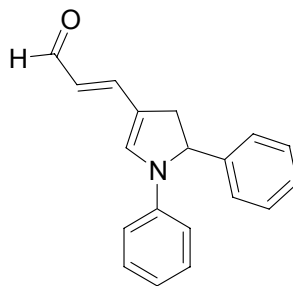
77 (0.5 g, 0.98 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A.

Ausb. 0.28 g, 78 %, violett-roter Schaum.

IR (cm⁻¹): 2969 (-CH₃), 1580, 1524, 1462.

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H, =CH-N); 7.85 (d, J = 11.59 Hz, 1H, HC=N); 7.74 (d, J = 13.28 Hz, 1H, N=C-CH=CH-); 7.34 – 7.16 (m, 10H, arom.); 5.90 (dd, J = 11.20, 4.88 Hz, 1H, CH-Ph); 5.79 (dd, J = 13.17, 11.61 Hz, 1H, N=C-CH=CH-); 3.65 – 3.51 (m, 5H, 2 -CH₂-CH₃ + -CH₂-); 2.87 – 2.77 (m, 1H, -CH₂-); 1.35 – 1.17 (m, 6H, 2 -CH₃).

Darstellung von 3-(1,5-Diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)propenal (79)



C₁₉H₁₇NO (275.35)

Variante I

78 (0.24 g, 0.65 mmol) wird nach AAV6, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Extraktion mit CH₂Cl₂. Rohprodukt 110 mg, 62 %, gelb-oranger Schaum. Reinigung sc (SiO₂, Et₂O). Man erhält zwei Fraktionen: F1-2: 5 mg und F3-4: 70 mg. Ausb. (gesamt) 75 mg, 42 %, beides gelb-orange

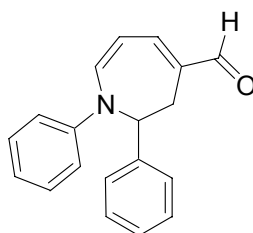
Schäume. Im Rohprodukt-NMR ist zu erkennen, daß kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemisch aus 5- und 7-Ring entstanden ist. Bei F1-2 ist kein einheitliches Produkt zu erkennen. Bei F3-4 ist lediglich der 5-Ring zu erkennen, dieser ist jedoch etwas verunreinigt.

Variante II (Verdacht: Äquilibration, nach längerer Zeit)

78 (0.23 g, 0.63 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt. Nach 5 min werden 25 ml H₂O zugesetzt und man läßt über Nacht (15 h stehen). Am nächsten Tag wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Man erhält 180 mg Rohprodukt, quant., orange-farbener Schaum. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, EtOAc). F5: 20 mg und F6-9: 120 mg, beides gelb-orange Schäume. Gesamtausbeute: 81 %. Im Rohprodukt-NMR ist zu erkennen, daß es sich wiederum um eine Mischung aus 5- und 7-Ring handelt. Bei F5 handelt es sich fast ausschließlich um den 5-Ring. Bei F6-9 wiederum um ein Gemisch aus 5- und 7-Ring.

	<i>Verhältnis 7-Ring</i> :	<i>5-Ring</i>
<i>Variante I</i> <i>Rohprodukt</i>	31	69
<i>Variante II</i> <i>Rohprodukt</i>	24	76
<i>Variante I</i> <i>F3-4</i>		fast ausschließlich (jedoch nicht sauber)
<i>Variante II</i> <i>F5</i>		fast ausschließlich
<i>Variante II</i> <i>F6-9</i>	17	83

1,2-Diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-azepin-4-carbaldehyd (**80**)



C₁₉H₁₇NO (275.35)

Analytische Daten:

5-Ring:

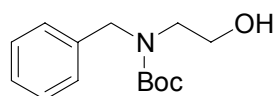
IR (cm⁻¹): 2929 (-CH₂-), 2857 (CHO), 1690 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.45 (d, J = 8.12 Hz, 1H, CHO); 7.53 (s, 1H, =CH-N); 7.40 – 7.01 (m, 8H, arom.); 7.39 (d, J = 14.71 Hz, 1H, OHC-CH=CH-); 6.94 – 6.81 (m, 2H, arom.); 5.72 (ddd, J = 14.84, 8.12, 0.48 Hz, 1H, OHC-CH=CH-); 5.42 (dd, J = 11.59, 5.33 Hz, 1H, CH-Ph); 3.49 (dddd, J = 15.26, 11.56, 1.23, 1.15 Hz, 1H, -CH₂-); 2.71 (dddd, J = 15.32, 5.31, 0.94, 0.94 Hz, 1H, -CH₂-).

7-Ring:

Da der 7-Ring nicht isoliert werden konnte, sondern immer im Gemisch mit dem 5-Ring vorlag, ist eine exakte Zuordnung der NMR-Signale nicht möglich. Somit sind in der NMR-Auswertung nur Signale erfaßt, die klar vom 5-Ring abgegrenzt werden konnten.

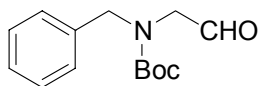
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.19 (s, 1H, CHO); 7.00 (dd, J = 8.56, 7.32 Hz, 2H); 6.76 (d, J = 12.56 Hz, 1H); 6.58 – 6.50 (m, 1H); 6.44 – 6.37 (m, 2H); 5.31 – 5.22 (m, 1H); 5.26 (d, J = 12.19 Hz, 1H); 4.39 – 4.30 (m, 1H); 2.86 (dd, J = 13.81, 9.35 Hz, 1H, -CH₂-); 2.60 (dd, J = 13.91, 3.73 Hz, 1H, -CH₂-).

3.2 Heteroatomsubstitution in der Edukt-Seitenkette**3.2.1 Monohydroxylierte Dihydropyrrole****Darstellung von Benzyl-(2-hydroxyethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (93)**

C₁₄H₂₁NO₃ (251.32)

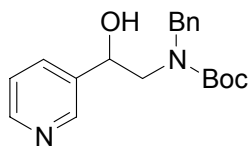
N-Benzylethanolamin **92** (11.34 g, 75 mmol) und Pyridin (6.0 g, 6.1 ml, 75.8 mmol) werden in 150 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit einer Spatelspitze DMAP versetzt und im Eisbad bei 0 °C gerührt. Es wird Boc₂O (16.4 g, 75 mmol) in 30 ml CH₂Cl₂ zugegeben. Nach 30 min wird das Eisbad entfernt und der Ansatz noch 1 h bei RT gerührt. Nun werden 75 ml 2N-HCl zugesetzt. Anschließend wird die org. Phase rasch mit 100 ml ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, Et₂O / PE 8 : 2). Ausb. 15.51 g, 82 %, zähes, farbloses Öl.

Analog Lit.⁸⁶, analytische Daten entsprechen Lit.^{87, 92}

Darstellung von Benzyl-(2-oxo-ethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (94)

$C_{14}H_{19}NO_3$ (249.31)

Unter N_2 -Atmosphäre werden bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 72.6 mmol (6.23 ml) Oxalylchlorid in 80 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 vorgelegt, dann werden 157.2 mmol (12.28 g, 11.1 ml) DMSO in 18.1 ml CH_2Cl_2 langsam zugetropft. Man läßt 30 min bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ reagieren. Anschließend werden 60.4 mmol (15.2 g) **93** in 24.2 ml CH_2Cl_2 zugetropft, nach 25 min werden 302 mmol (30.6 g, 42 ml) NEt_3 zugegeben. Der Ansatz wird auf RT gebracht und mit 60 ml H_2O versetzt, die CH_2Cl_2 -Phase wird abgetrennt, die H_2O -Phase 2x mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Anschließend wird mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , Et_2O / PE 1 : 1). Ausb. 7.71 g, 51 %, gelbes, zähes Öl. Analog. Lit.⁹²

Darstellung von Benzyl-(2-hydroxy-2-pyridin-3-yl-ethyl)-carbamidsäure-*tert*-butyl-ester (86)

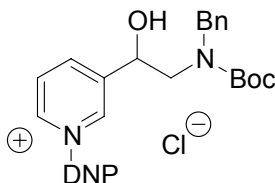
$C_{19}H_{24}N_2O_3$ (328.41)

9.8 ml (15.75 mmol) *n*-BuLi und 24.4 ml Et_2O abs. werden in einen N_2 -gespülten, auf $-95\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlten Dreihalskolben gegeben. Über 8 min wird eine Lsg. von 15 mmol (2.44 g) 3-Brompyridin in 15 ml Et_2O abs. zugetropft. Anschließend wird 25 min bei $-95\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nun werden 12 mmol (2.99 g) Aldehyd **94** in 30 ml Et_2O abs. über 15 min. zugetropft. Es wird 15 min gerührt und der Ansatz auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ kommen gelassen. Zum Abstoppen der Reaktion werden 2 ml Eisessig in 8 ml Et_2O zugegeben und der Ansatz auf RT kommen gelassen. Es wird mit H_2O versetzt und mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. neutralisiert. Die wäßrige Phase wird 4 mal mit Et_2O extrahiert. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , Et_2O nach Abtrennung der Verunreinigungen steigender MeOH-Zusatz). Ausb. 1.75 g, 44 %, zähes, gelbes Öl.

IR (cm^{-1}): 3411(OH breit), 3033 (CH arom.), 2932 ($-CH_2-$), 1694 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.47 (s(br), 2H, H2P + H6P); 7.72 (d, $J = 7.56\text{ Hz}$, 1H, H4P); 7.37 – 7.14 (m, 6H, arom. + H5P); 4.94 – 4.86 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 4.60 – 4.11 (m, 1H, OH, austauschbar); 4.50; 4.19 (AB-System, $J = 14.67\text{ Hz}$, 2H, CH_2 -Ph); 3.65 – 3.50 (m, 1H, CH_2 -N); 3.45 – 3.28 (m, 1H, CH_2 -N); 1.48 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-1-hydroxyethyl]pyridiniumchlorid (**87**)



$C_{25}H_{27}N_4O_7Cl$ (530.96)

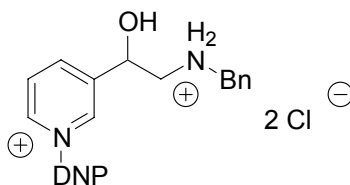
86 (1.42 g, 4.32 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 2.08 g, 91 %, gelb-orange, kristalline Substanz.

Smp.: 60 °C

IR (cm^{-1}): 3114 (OH breit), 1686 (C=O).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.32 (s, 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.45 Hz, 1H, H3D); 9.15 (d, J = 5.95 Hz, 1H, H6P); 8.87 (dd, J = 8.68, 2.49 Hz, 1H, H5D); 8.87 - 8.72 (m, 1H, H4P); 8.28 - 8.21 (m, 1H, H5P); 8.21 (d, 1H, J = 8.67 Hz, H6D); 7.34 - 7.12 (m, 5H, arom.); 5.26 (s(br), 1H, \underline{CH} -OH); 4.77 - 4.40 (m, 2H, CH_2 -Ph); 3.78 - 3.32 (m, 2H, CH_2 -N; 1.33 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-hydroxy-(2-benzylamino)ethyl]pyridiniumchlorid-hydrochlorid (**88**)



$C_{20}H_{20}N_4O_5Cl_2$ (467.31)

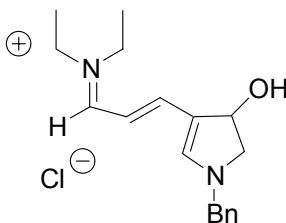
87 (3.38 g, 6.37 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 3.32 g, quant., hellbraune Kristalle.

Smp.: 110 °C

IR (cm^{-1}): 3220 (OH breit), 3056 (CH arom.), 1613 (C=C).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.45 (s, 1H, H2P); 9.26 - 9.20 (m, 1H, H6P); 9.23 (d, J = 2.45 Hz, 1H, H3D); 9.04 - 8.90 (m, 1H, H4P); 8.88 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.37 (d, J = 8.54 Hz, 1H, H6D); 8.40 - 8.31 (m, 1H, H5P); 7.56 - 7.48 (m, 2H, arom.); 7.48 - 7.38 (m, 3H, arom.); 5.46 (d, J = 8.54 Hz, 1H, \underline{CH} -OH); 4.30 (s, 2H, CH_2 -Ph); 3.60 - 3.40 (m, 1H, CH_2 -N), 3.32 - 3.23 (m, 1H, CH_2 -N).

Darstellung von 1-Benzyl-4-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-3-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyrroliumchlorid (89)



$C_{18}H_{25}N_2OCl$ (320.86)

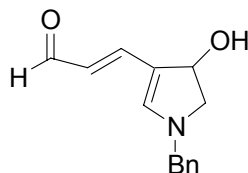
88 (3.01 g, 6.44 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A.

Ausb. 1.64 g, 79 %, dunkelbraunes, zähes Öl.

IR (cm^{-1}): 3264 (OH), 2975 ($-CH_3$).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.97 (s, 1H, N-CH=); 7.60 (d, J = 11.82 Hz, 1H, $Et_2N=CH$); 7.51 (dd, J = 13.07, 0.76 Hz, 1H, $CH=CH-C=CH-N$); 7.43 – 7.26 (m, 5H, arom.); 5.90 (dd, J = 13.05, 11.89 Hz, 1H, $CH=CH-C=CH-N$); 5.20 – 5.12 (m, 1H, $CH-OH$); 4.70 (d, J = 3.42 Hz, 2H, CH_2-Ph); 3.91 (dd, J = 14.11, 7.79 Hz, 1H, CH_2-N); 3.58 – 3.42 (m, 5H, N- CH_2-CH_3 + N- CH_2-); 1.31 – 1.18 (m, 6H, 2 CH_2-CH_3).

Darstellung von 3-(1-Benzyl-4-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-propenal (90)



$C_{14}H_{15}NO_2$ (229.27)

89 (0.60 g, 1.87 mmol) wird nach AAV6, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Extraktion mit EtOAc. Ausb. 0.41 g, 95 %, gold-braune, feinkristalline Substanz.

Elementaranalyse:	Ber.	C 73.34	H 6.59	N 6.11
	Gef.	C 73.27	H 6.51	N 6.25

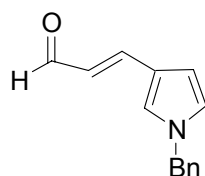
Smp.: 128 °C

IR (cm^{-1}): 3210 (OH), 2892 ($-CH_2-$), 1615 (CHO).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.04 (d, J = 8.77 Hz, 1H, CHO); 7.44 (dd, J = 14.44, 0.67 Hz, 1H, $-CH=CH-CHO$); 7.43 (s, 1H, N- $CH=C$); 7.39 – 7.22 (m, 5H, arom.); 5.88 (dd, J = 14.40, 8.76 Hz, 1H, $=CH-CHO$); 5.07 (X-Teil eines ABX-Systems, ddd, J = 8.11, 2.53, 0.74 Hz, 1H, $CH-OH$); 4.52

	(d, $J = 2.03$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 3.68; 3.32 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 13.15$ Hz, $J_{\text{AX}} = 8.10$ Hz, $J_{\text{BX}} = 2.53$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$).
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6):	δ (ppm) = 9.16 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H, CHO); 7.44 (s, 1H, N=CH-); 7.42 – 7.21 (m, 6H, 5H aromat. + $-\text{CH=CH-CHO}$); 5.72 (dd, $J = 14.61$, 8.50 Hz, 1H, $-\text{CH=CH-CHO}$); 5.16 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H, OH, austauschbar); 4.89 (X-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AX}} = 8.22$ Hz, $J_{\text{BX}} = 2.63$ Hz, 1H, CH-OH); 4.47 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$); 3.55 (A-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AX}} = 8.30$ Hz, $J_{\text{AB}} = 12.87$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-}$, H_A); 3.16 (B-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{BX}} = 2.77$ Hz, $J_{\text{AB}} = 12.79$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-}$, H_B).
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6):	δ (ppm) = 190.73 (CHO); 153.05 (CH=); 148.93 (CH=); 136.55 (aromat., quart.); 128.65 (aromat.); 127.82 (aromat. + $=\text{CH-N}$); 116.01 (aromat.); 114.26 ($=\text{C-CHOH}$); 69.36 ($-\text{CHOH}$); 60.12 ($-\text{CH}_2\text{-}$); 52.62 ($-\text{CH}_2\text{-}$).

Darstellung von 3-(1-Benzyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-propenal (**91**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ (211.26)

Aldehyd **90** (54 mg, 0.24 mmol) wird in CH_2Cl_2 suspendiert und mit 1 ml einer Trifluoressigsäure-Mischung versetzt (1 ml CF_3COOH in 50 ml CH_2Cl_2). Man läßt 10 min bei RT rühren, versetzt mit K_2CO_3 und filtriert ab. Das Filtrat wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 3 %) gereinigt. Ausb. 26.4 mg, 52 %, braune Kristalle.

Elementaranalyse:	Ber.	C 79.59	H 6.20	N 6.63
	Gef.	C 79.36	H 6.14	N 6.55

Smp.: 59 – 61 °C

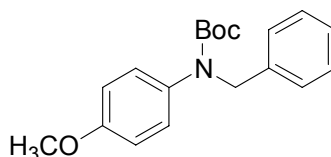
IR (cm^{-1}): 2819 (CH), 1674 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.53 (d, $J = 8.05$ Hz, 1H, CHO); 7.37 (d, $J = 15.56$ Hz, 1H, $=\text{CH-Pyr}$); 7.37 – 7.29 (m, 3H, aromat.); 7.19 – 7.11 (m, 2H, aromat.); 7.00 (dd, $J = 2.13$, 1.71 Hz, 1H, Pyr-H2); 6.71 (ddd, $J = 2.97$, 2.13, 0.50 Hz, 1H, Pyr-H5); 6.44 (ddd, $J = 2.98$, 1.72, 0.50 Hz, 1H, Pyr-

H4); 6.39 (dd, $J = 15.54, 8.06$ Hz, 1H, =CH-CHO); 5.06 (s, 2H, -CH₂-).

3.2.2 Hydroxy- und arylsubstituierte Dihydropyrrole

Darstellung von Benzyl-(4-methoxyphenyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (104)



C₁₉H₂₃NO₃ (313.39)

12.45 g (101 mmol) Anisidin (4-Methoxyanilin) und 10.72 g (101 mmol) Benzaldehyd werden auf dem Ölbad bei 125 °C 15 min erhitzt. Die heiße Schmelze wird in 0 °C kalten MeOH (150 ml) gegeben und portionsweise mit 6.0 g (158.6 mmol) NaBH₄ versetzt. Man rührt 30 min bei RT und befreit den Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel. Nun setzt man 80 ml H₂O und 60 ml 5N-NaOH hinzu und extrahiert 3 mal mit 60 ml EtOAc. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden 2 mal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das erhaltene braune Öl (21.35 g) wird in 120 ml Toluol gelöst und mit einer Spatelspitze DMAP versetzt. Man gibt 22.5 g (103 mmol) Boc₂O hinzu und erhitzt unter Rückfluß. Nach 1.5 h werden nochmals 22.5 g (103 mmol) Boc₂O zugegeben. Da auch nach weiteren 2 h keine vollständige Umsetzung stattgefunden hat, werden weitere 15 g (68.7 mmol) Boc₂O zugesetzt. Man refluxiert über Nacht, gibt 100 ml EtOAc hinzu und wäscht 3 mal mit 200 ml H₂O und 1 mal mit ges. NaCl-Lsg.. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und an der Ölpumpe getrocknet. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ / EtOAc, 9.5 : 0.5) gereinigt. Ausb. 26 g, 82 %, farbloses, dickflüssiges Öl.

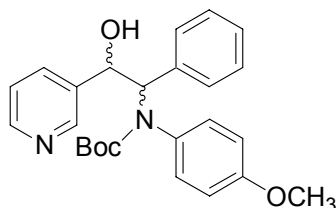
Verbindung literaturbekannt (vgl. Lit.^{88, 89}), aber nicht charakterisiert.

Elementaranalyse:	Ber.	C 72.82	H 7.40	N 4.47
	Gef.	C 72.67	H 7.42	N 4.38

IR (cm⁻¹): 3087, 3031 (CH arom.), 2840 (-CH₂-), 1692 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.34 – 7.18 (m, 5H, arom.); 7.09 – 6.94 (m, 2H, arom.); 6.84 – 6.73 (m, 2H, arom.); 4.77 (s, 2H, -CH₂-); 3.77 (s, 3H, -OCH₃); 1.42 (s, 9H, Boc).

Darstellung von *syn* / *anti*-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-pyridin-3-ylethyl)-(4-methoxyphenyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester, Diastereomerengemisch, (96)



$C_{25}H_{28}N_2O_4$ (420.50)

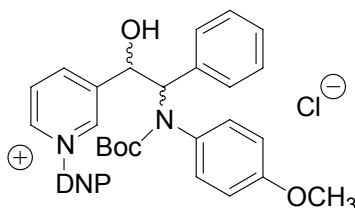
6.49 g (20.7 mmol) **104** werden in 100 ml Et_2O abs. bei $-78^\circ C$ unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt. Man tropft 18 ml *sec*-BuLi (~ 23 mmol) zu und rührt 2 h bei $-78^\circ C$. Anschließend werden 1.93 g (18 mmol) 3-Pyridincarbaldehyd in 40 ml Et_2O zugetropft. Man rührt noch 5 min und gibt dann 1.8 g AcOH in 16 ml Et_2O hinzu. Man läßt auf RT kommen, gibt 50 ml H_2O dazu und trennt die org. Phase ab. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit 50 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2 mal mit 40 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Man trocknet an der Ölpumpe. Die Reinigung des Rohproduktes (8.70 g, gelbes Öl) erfolgt sc (SiO_2 , Et_2O). Ausb. 2.06 g, 27 %, farbloses Öl.

Elementaranalyse:	Ber.	C 71.41	H 6.71	N 6.66
	Gef.	C 71.24	H 6.82	N 6.71

IR (cm^{-1}): 3162 (OH breit), 2838 (O-CH₃), 1678 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.73 (d, $J = 1.91$ Hz, 1H, H2P); 8.58 (dd, $J = 4.87, 1.45$ Hz, 1H, H6P); 7.95 (ddd, $J = 7.96, 1.81, 1.81$ Hz, 1H, H4P); 7.43 – 7.29 (m, 6H, arom.); 6.66; 6.40 (AB-System, $J = 8.99$ Hz, 4H, -Ph-OCH₃); 5.65 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H, CH-OH); 5.11 – 4.98 (m, 1H, CH-N); 4.08 – 3.66 (m, 1H, OH, austauschbar); 3.74 (s, 3H, OCH₃); 1.27 (s, 9H, Boc).

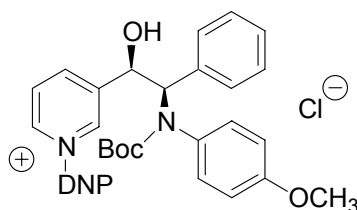
Darstellung von *syn* - / *anti*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-hydroxy-2-(*N*-(4-methoxyphenyl)-*tert*-butoxycarbonylamino)-2-phenylethyl]pyridiniumchlorid, Diastereomerengemisch (97)



$C_{31}H_{31}N_4O_8Cl$ (623.06)

1.94 g (4.61 mmol) **96** werden nach AAV2 umgesetzt. Durch Umkristallisation aus CH_2Cl_2 läßt sich ein Diastereomer rein gewinnen:

***syn*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-hydroxy-2-(*N*-(4-methoxyphenyl)-*tert*-butoxycarbonylamino)-2-phenylethyl]pyridiniumchlorid (*syn*-97)**



Ausb. 1.87 g, 65 %, farblose Kristalle.

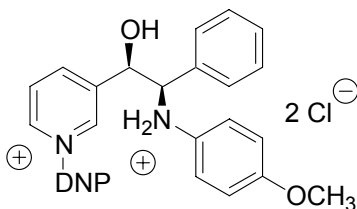
Für die weiteren Umsetzungen wird das reine Diastereomer verwendet.

IR (cm⁻¹): 3436 (OH breit), 1698 (C=O), 1609, 1539, 1343 (NO₂).

Smp.: 207–208 °C

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.27 – 9.10 (m, 2H, Pyr-DNP); 9.02 – 8.93 (m, 1H, Pyr-DNP); 8.83 (dd, J = 8.68, 2.49 Hz, 1H, H5D); 8.83 – 8.52 (m, 1H, Pyr-DNP); 8.20 – 7.73 (m, 2H, Pyr-DNP); 7.30 – 7.04 (m, 3H, aromat.); 7.03 – 6.70 (m, 6H, aromat.); 5.64 – 5.35 (m, 2H, -CH-); 3.74 (s, 3H, -CH₃); 1.32 (s, 9H, Boc).

Darstellung von *syn*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-hydroxy-2-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-phenylethyl]pyridiniumchlorid (98)



C₂₆H₂₄N₄O₆Cl₂ (559.40)

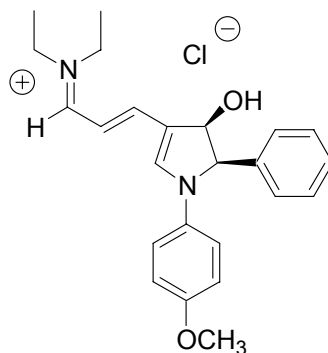
***syn*-97** (1.87 g, 3.00 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt.

Ausb. 1.66 g, 99 %, beige-brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 1613, 1543, 1345 (NO₂), 1512, 1458.

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.37 – 9.12 (m, 2H, Pyr.); 9.10 (d, J = 5.85 Hz, 1H, Pyr.); 8.85 (dd, J = 8.66, 2.47 Hz, H5D); 8.77 – 8.50 (m, 1H, Pyr.); 8.36 – 7.90 (m, 2H, Pyr.); 7.35 – 7.13 (m, 7H, aromat.); 6.87 – 6.81 (m, 2H, aromat.); 5.73 (d, J = 9.61 Hz, 1H, CH-OH); 5.15 – 4.90 (m, 1H, CH-NH₂); 4.88 (s, 3H, OCH₃).

Darstellung von *cis*-3-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4-(3-diethylaminoprop-2-enylen)-3,4-dihydro-2*H*-pyrroliumchlorid (99)



$C_{24}H_{29}N_2O_2Cl$ (412.96)

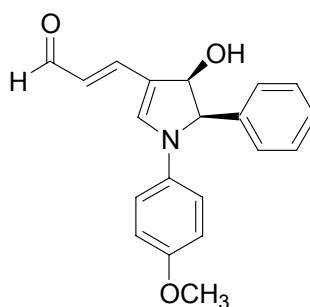
syn-98 (0.5 g, 0.89 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A.

Ausb. 0.39 g, quant., dunkelrot-brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3442 (OH), 2973 (CH), 1582, 1508.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 8.37 (s, 1H, H4); 7.87 (d, $J = 11.72$ Hz, 1H, \underline{H} -C=N); 7.78 (d, $J = 13.45$ Hz, 1H, N=C-CH= \underline{C} H-); 7.30 – 7.03 (m, 7H, arom.); 6.82 – 6.72 (m, 2H, arom.); 6.18 (dd, $J = 13.45, 11.72$ Hz, N=C-CH= \underline{C} H-); 5.83 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H, CH-Ph); 5.42 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H, \underline{C} H-OH); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 3.67 – 3.50 (m, 4H, 2 N- $\underline{C}H_2$ -CH $_3$); 1.36 – 1.20 (m, 6H; 2 N-CH $_2$ - $\underline{C}H_3$).

Darstellung von *cis*-3-[4-Hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]propenal (100)



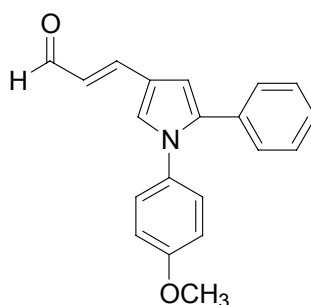
$C_{20}H_{19}NO_3$ (321.37)

cis-99 (0.33 g, 0.80 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode B. Extraktion mit CH_2Cl_2 . Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0-5 %). Ausb. 160 mg, 77 %, orange-brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3363 (OH breit), 1650 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.42 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H, CHO); 7.45 (s, 1H; $=\text{CH-N}$); 7.34 (d, $J = 14.89$ Hz, 1H, $\text{OHC-CH}=\text{CH-}$); 7.40 – 7.20 (m, 5H, aromat.); 6.82 – 6.70 (m, 4H, aromat.), 6.15 (dd, $J = 14.89, 8.21$ Hz, 1H, $\text{OHC-CH}=\text{CH-}$); [5.35 (d, $J = 8.15$ Hz, 1H, CH-Ph); 5.30 – 5.24 (m, 1H, CH-OH), nach H-D-Austausch: 5.35, 5.27 (AB-System, $J_{\text{AB}} = 8.14$ Hz, 2H, CH-Ph + CH-OH); 3.71 (s, 3H, OCH_3); 1.84 – 1.60 (m, 1H, OH, austauschbar).

Darstellung von 3-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]propenal (101)



$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (303.35)

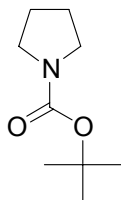
cis-100 (0.1 g, 0.31 mmol) wird in 15 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 2 ml CF_3COOH -Lsg. (1 ml CF_3COOH in 25 ml CH_2Cl_2) versetzt. Man rührt 10 min bei RT, gibt 1 g K_2CO_3 dazu, saugt ab und rotiert ein. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0-4 %). Ausb. 90 mg, 96 %, beige-brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 2834 (OCH_3), 2934 (CH), 1669 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.61 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H, CHO); 7.46 (d, $J = 15.58$ Hz, 1H, $\text{OHC-CH}=\text{CH-}$); 7.32 – 7.06 (m, 8H, 7 H aromat. + 1 Pyrrol-H); 6.90 – 6.82 (m, 2H, aromat., -Ph- OCH_3) 6.64 (d, $J = 1.96$ Hz, 1H, Pyrrol); 6.50 (dd, $J = 15.54, 8.01$ Hz, 1H; $\text{OHC-CH}=\text{CH-}$); 3.82 (s, 3H, O- CH_3).

3.2.3 Tetrahydropyrrolizine

Darstellung von *tert*-Butyl-pyrrolidin-1-carboxylat (**115**)

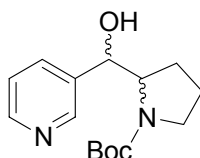


$C_9H_{17}NO_2$ (171.24)

21.8 g (100 mmol) Boc_2O werden in 200 ml CH_2Cl_2 gelöst. Man tropft langsam eine Lsg. von 7.1 g (100 mmol) Pyrrolidin in 50 ml CH_2Cl_2 dazu und rührt 30 min bei RT. Der Ansatz wird einrotiert und das Rohprodukt vakuumdestilliert (Sdp. 65 °C, 1 Torr). Ausb. 15.58 g, 91 %, farblose Flüssigkeit.

Analytische Daten entsprechen Lit.⁹⁰

Darstellung von *tert*-Butyl-2-[hydroxy(pyridin-3-yl)methyl]pyrrolidin-1-carboxylat, Diastereomerengemisch 40 : 60, (**105**)



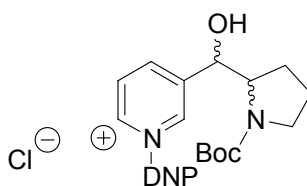
$C_{15}H_{22}N_2O_3$ (278.35)

Eine Lösung von 4.28 g (25 mmol) **115** und 2.9 g (25 mmol) TMEDA in 50 ml Et_2O abs. wird unter N_2 auf –78 °C gekühlt. Es werden 21 ml (\approx 16.2 mmol) *sec*-Buli-Lsg. zugetropft und es wird 2 h bei –78 °C gerührt. Anschließend wird eine Lsg. von 2.52 g (23.5 mmol) 3-Pyridincarbaldehyd in 10 ml Et_2O abs. zugetropft und 7 min gerührt. Zum Abstoppen der Reaktion werden 2 ml Essigsäure in 10 ml Et_2O zugegeben. Nun wird der Ansatz mit 30 ml ges. $NaHCO_3$ -Lsg. und 60 ml EtOAc versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird 2 mal mit 30 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Man erhält ein orange-gelbes Öl. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , Et_2O). Ausb. 3.49 g, 50 %, zähes, farbloses Öl. (Vgl. Lit.⁹¹).

IR (cm^{-1}): Film 3376 (OH breit), 1699 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.56 – 8.47 (m, 2H, H2P + H6P); 7.80 – 7.60 (m, 1H, H4P); 7.31 – 7.22 (m, 1H, H5P); 6.32 – 5.80 (m, 1H, -OH, austauschbar); 4.87 (s, 0.4H, CH-OH, ein Diast.); 4.66 – 4.54 (m, 0.6H, CH-OH, anderes Diast.); 4.32 (s, 0.4H, -CH-N, ein Diast.); 4.12 – 4.00 (m, 0.6H, -CH-N, anderes Diast.); 3.54 – 3.40 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3.40 – 3.21 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2.12 – 1.54 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$); 1.50 (s, 9H, Boc).

1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[(1-*tert*-butoxycarbonyl-2-pyrrolidinyl)-hydroxymethyl]-pyridiniumchlorid, Diastereomerengemisch (106)



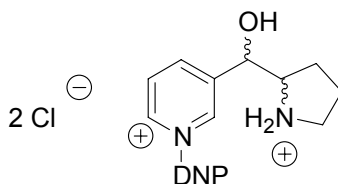
$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_7\text{Cl}$ (480.92)

105 (3.26 g, 11.7 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 5.43 g, 97 %, gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 3222 (OH), 1684 (C=O), 1615, 1545, 1345 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.40 – 9.25 (m, 1H, H6P); 9.23 (d, 1H, $J = 2.53$ Hz, H3D); 9.15 (s(br), 1H, H2P); 8.88 (dd, 1H, $J = 8.63, 2.24$ Hz, H5D), 8.83 – 8.54 (m, 1H, H4P); 8.35 – 8.17 (m, 1H, H5P); 8.24 (d, 1H, $J = 8.72$ Hz, H6D); 5.52 – 5.27 (m, 1H, CH-OH); 4.30 – 3.90 (m, 1H, -CH-N); 3.45 – 3.28 (m, 2H, N- CH_2); 2.10 – 1.58 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$); 1.40 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[(pyrrolidin-2-yl)-hydroxymethyl]pyridiniumchlorid-hydrochlorid, Diastereomerengemisch 40 : 60, (107)



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2$ (417.25)

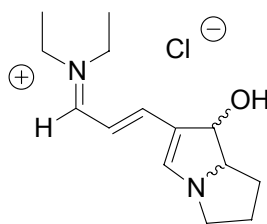
106 (5.37, 11.17 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 4.82 g, quant., beige-farbener Schaum.

IR (cm^{-1}): 3423 (OH breit), 1613, 1545, 1346 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.52 – 9.40 (m, 1H, H2P); 9.27 – 9.18 (m, 2H, H3D + H6P); 9.10 – 8.90 (m, 1H, H4P); 8.89 (dd, 1H, $J = 8.69, 2.50$ Hz, H5D); 8.45

(d, 1H, $J = 8.69$ Hz, H6D, 1 Diastereomer); 8.37 (d, 1H, $J = 8.65$ Hz, H6D, 1 Diastereomer); 8.48 – 8.30 (m, 1H, H5P); 5.55 (d, 1H, $J = 3.15$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$, 1 Diastereomer); 5.27 (d, 1H, $J = 5.80$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$, 1 Diastereomer); 4.18 – 3.82 (m, 1H, N- $\underline{\text{CH}}\text{-CH}_2$); 3.42 – 3.18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2.20 – 1.65 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

Darstellung von 2-(3-Diethylaminoprop-2-enyl)-1-hydroxy-2,5,6,7,7a-pentahydro-pyrroliziniumchlorid, Diastereomerengemisch *cis* : *trans* = 65 : 35, (108)



$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OCl}$ (270.80)

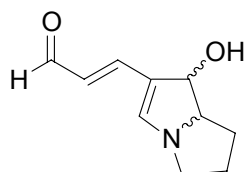
107 (2.54 g, 6.06 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A.

Ausb. 1.53 g, 93 %, dunkles, zähes Öl.

IR (cm^{-1}): 3408 (OH), 2975 (CH), 1626, 1591.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): die Verbindung liegt als Diastereomerengemisch aus dem Hauptisomer A (*cis*) und dem Nebenisomer B (*trans*) vor. δ (ppm) = 7.71 (s, 1H, $=\text{CH-N}$, Diastereomer A); 7.62 (s, 1H, Diastereomer B, $=\text{CH-N}$); 7.61 (d, $J = 11.69$ Hz, 1H, Diastereomer B, $\text{Et}_2\text{N}=\text{CH-}$); 7.53 (d, $J = 11.91$ Hz, 1H, Diastereomer A; $\text{Et}_2\text{N}=\text{CH-}$); 7.44 (d, $J = 12.98$ Hz, 1H, $\text{N}=\text{CH-CH}=\underline{\text{CH-}}$, Diastereomer B); 7.43 (d, $J = 12.76$ Hz, 1H, $\text{N}=\text{CH-CH}=\underline{\text{CH-}}$, Diastereomer A); 5.97 – 5.81 (m, 2H, $\text{N}=\text{CH-CH}=\underline{\text{CH-}}$, Diastereomere A + B); 5.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$, Diastereomer B); 5.02 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-OH}$, Diastereomer A), 4.31 – 4.17 (m, 1H, CH-N , Diastereomer A); 4.00 – 3.87 (m, 1H, CH-N , Diastereomer B); 3.65 – 3.39 (m, 6H, 3 $-\text{CH}_2$ -); 2.30 – 1.79 (m, 4H, 2 $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.50 – 1.13 (m, 6H, 2 $-\text{CH}_3$).

Darstellung von 3-(1-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizin-2-yl)-propenal (109)



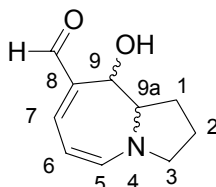
$C_{10}H_{13}NO_2$ (179.22)

Variante I

108 (1.39 g, 5.13 mmol) wird gemäß AAV6 umgesetzt. Man rührt 10 min bei RT und befreit den Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel. Anschließend werden 40 ml H_2O zugesetzt und es wird 4 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2 mal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es werden 0.49 g Rohprodukt erhalten. Da die Rohausbeute zu gering erscheint wird die wäßrige Phase am nächsten Tag nochmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Es werden weitere 0.21 g Rohprodukt erhalten. Das zuerst erhaltene Rohprodukt wird sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 10 %) gereinigt. Man erhält die zwei Fraktionen: F15-20: 0.28 g und F21-29: 0.12 g. Die Fraktionen und Rohprodukte werden NMR-spektroskopisch untersucht (siehe Diskussion im theoretischen Teil). Man findet den gewünschten 5-Ring im Gemisch mit einem 7-Ring-Aldehyd. Von beiden liegen Diastereomere vor. Unter Berücksichtigung der prozentualen Anteile der verschiedenen Fraktionen ergibt sich rechnerisch eine Ausbeute von 0.64 g 7-Ring (70 %) und 0.057 g 5-Ring (6 %).

7-Ring:

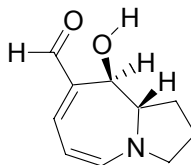
9-Hydroxy-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-8-carbaldehyd (110)



$C_{10}H_{13}NO_2$ (179.22)

7-Ring: Diastereomer A:

trans-9-Hydroxy-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-8-carbaldehyd (*trans*-110)



Elementaranalyse:

Ber.: C 67.02 H 7.31 N 7.82

Gef.: C 66.99 H 7.28 N 7.52

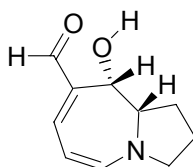
IR (cm^{-1}):

3424 (OH breit), 2975, 2870 (CH), 1630 (CHO).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 9.04 (s, 1H, CHO); 6.94 (d, J = 7.88 Hz, 1H, N-CH= bzw. CHO-C=CH-); 6.84 (dt, J = 8.89, 1.22 Hz, 1H, N-CH= bzw. CHO-C=CH-); 5.32 (s(br), 1H, CH-OH); 4.88 (dd, J = 8.82, 8.03 Hz, 1H, N-CH=CH-); 3.88 – 3.75 (m, 1H, N-CH ₂); 3.68 – 3.55 (m, 1H, N-CH ₂); 3.33 (t, J = 7.64 Hz, 1H, H-9a); 2.41 – 2.17 (m, 2H, -CH ₂ -); 2.15 – 1.77 (m, 2H, -CH ₂ - + OH austauschbar).
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 189.46 (CHO); 150.39 (C-5 bzw. C-7); 145.73 (C-5 bzw. C-7); 92.78 (C-6); 77.09 (C-CHO); 66.23 (CH-OH); 64.06 (C-9a); 56.05 (CH ₂ -N); 31.06 (-CH ₂ -); 25.33 (-CH ₂ -)
MS (EI):	179.0 (M^+).

7-Ring: Diastereomer B: (nicht isoliert, nur im Gemisch mit Diastereomer A)

***cis*-9-Hydroxy-2,3,9,9a-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-8-carbaldehyd (*cis*-110)**



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	es können nur wenige Signale zugeordnet werden; δ (ppm) = 9.00 (s, 1H, CHO); 6.68 – 6.62 (m, 1H); 4.32 (dd, J = 6.39, 1.34 Hz, 1H, CH-OH); 2.87 – 2.79 (m, 1H).
---------------------------------------	--

Dem 5-Ring können außer den CHO-Signalen nur wenige weitere Signale sauber zugeordnet werden, da die Substanz immer im Gemisch mit dem 7-Ring vorliegt.

5-Ring: Diastereomer A:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 9.51 (d, J = 8.10 Hz, 1H, CHO); 7.36 (d, J = 15.41 Hz, 1H, -CH=CH-CHO); 6.36 (dd, J = 15.45, 8.10 Hz, 1H, -CH=CH-CHO).
---------------------------------------	---

5-Ring: Diastereomer B:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ (ppm) = 9.39 (d, J = 8.17 Hz, 1H, CHO).
---------------------------------------	--

Variante II (ohne Einrotieren)

108 (0.2 g, 0.74 mmol) wird in 4 ml MeOH gelöst und mit einer Lsg. von 0.33 g KOH in 2 ml MeOH versetzt. Man rührt 10 min bei RT und gibt 20 ml H₂O dazu. Nun extrahiert man 4 mal mit CH₂Cl₂, trocknet über Na₂SO₄ und befreit i. Vak. vom Lösungsmittel. Man erhält 80 mg Rohprodukt

(Rohausbeute 60 %). Nach NMR-spektroskopischer Untersuchung ist zu erkennen, daß es sich wiederum um ein Gemisch der obigen Komponenten handelt.

	<i>Verhältnis 5-Ring : 7-Ring</i>		<i>Verhältnis der Diastereomere (7-Ring) Diast. A : Diast. B</i>		<i>Verhältnis der Diastereomere (5-Ring) Diast. A : Diast. B</i>	
<i>Rohprodukt</i>	23	77	80	20	20	80

Zusätzlich ist eine weiterer Aldehyd entstanden, der zu 5 % im Gemisch vorliegt. Ihm können jedoch außer den Aldehyd-Signalen keine weiteren Signale eindeutig zugeordnet werden. Bei dem Dublett könnte es sich auch um die 2 Signale (Singulett) von zwei Diastereomeren handeln, was nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann.

Neuer Aldehyd

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.33 (d, J = 8.27 Hz, 1H, CHO).

Variante III (längere Hydrolysezeit)

108 (0.28 g, 1 mmol) wird in 3 ml MeOH gelöst und mit einer Lsg. von 0.45 g KOH in 3 ml MeOH versetzt. Man rührt 10 min bei RT und gibt 25 ml H_2O zu. Nun wird nicht sofort extrahiert, sondern man läßt über Nacht (15 h) stehen. Am nächsten Tag erfolgt 4 malige Extraktion mit CH_2Cl_2 . Man erhält 103 mg (Rohausbeute: 56 %).

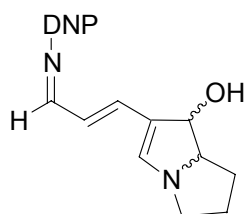
	<i>Verhältnis 5-Ring : 7-Ring</i>		<i>Verhältnis der Diastereomere (7-Ring) Diast. A : Diast. B</i>		<i>Verhältnis der Diastereomere (5-Ring) Diast. A : Diast. B</i>	
<i>Rohprodukt</i>	8	92	68	32	77	23

Variante IV (evtl. eine Verbindung mit einem LM besser extrahierbar)

108 (0.3 g, 1.1 mmol) wird in 3 ml MeOH gelöst und mit einer Lsg. von 0.45 g KOH in 3 ml MeOH versetzt. Man rührt 10 min bei RT, gibt 25 ml H_2O dazu und läßt 22 h stehen. Am nächsten Tag wird zuerst mit EtOAc extrahiert und anschließend mit CH_2Cl_2 . Man erhält jeweils 30 mg (Gesamtrohausbeute 30 %). Beide Fraktionen werden NMR-spektroskopisch untersucht.

	<i>Verhältnis 5-Ring : 7-Ring</i>		<i>Verhältnis der Diastereomere (7-Ring) Diast. A : Diast. B</i>		<i>Verhältnis der Diastereomere (5-Ring) Diast. A : Diast. B</i>	
<i>EtOAc-Phase</i>	12	88	52	48	87	13
<i>CH₂Cl₂-Phase</i>		ausschließlich	ausschließlich			

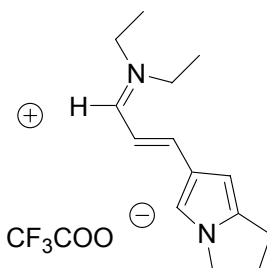
Versuchte Darstellung von 2-[2,4-Dinitrophenylimino)-prop-2-enyl]-5,6,7,7a-tetrahydro-1H-pyrrolizin-1-ol (111)



C₁₆H₁₆N₄O₅ (344.32)

107 (0.21 g, 0.5 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Es werden 0.21 g eines schwarzen Pulvers erhalten, bei dem es sich jedoch nicht um ein einheitliches Produkt handelt.

Darstellung von 5-(Diethylaminoprop-2-enyliden)-2,3,5-trihydro-1H-pyrrolizinium-trifluoracetat (112)



C₁₆H₂₁F₃N₂O₂ (330.35)

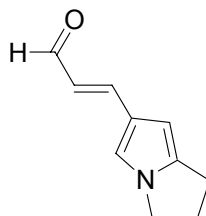
108 (0.13 g, 0.48 mmol) wird in 8 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 2 ml einer CF₃COOH-Lsg. (1 ml CF₃COOH in 50 ml CH₂Cl₂) versetzt. Man rührt 15 min bei RT, gibt K₂CO₃ im Überschuß zu und saugt ab. Die Lsg. wird einrotiert. Ausb. 0.15 g, 95 %, rötliches Öl.

IR (cm⁻¹): 2986 (CH), 1594 (COO⁻).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.19 (d, J = 11.12 Hz, 1H, HC=NEt₂); 7.79 (d, J = 14.22 Hz, 1H, Het-CH=CH-); 7.41 (d, J = 1.24 Hz, 1H, H₂Het); 6.77 (dd, J = 14.21, 11.16 Hz, 1H, Het-CH=CH-); 6.37 (d, J = 1.07 Hz, 1H,

H4Het); 4.04 – 3.97 (m, 2H, H8Het); 3.84 – 3.68 (m, 4H, 2 N-CH₂-CH₃); 2.86 – 2.76 (m, 2H, H6Het); 2.55 – 2.41 (m, 2H, H7Het); 1.41 – 1.21 (m, 6H, 2 N-CH₂-CH₃).

Darstellung von 3-(6,7-Dihydro-5H-pyrrolizin-2-yl)-propenal (**113**)



C₁₀H₁₁NO (161.20)

Variante I

112 (120 mg, 0.36 mmol) wird nach AAV6, Aufarbeitungsmethode A umgesetzt. Nachdem mit H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert wurde, entsteht eine Emulsion, die sich nur schwer trennt. Es wird kein einheitliches Produkt erhalten.

Variante II (ausgehend von **108**, Hydrolyse mit CF₃COOH)

108 (66 mg, 0.24 mmol) wird in 15 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 1 ml CF₃COOH-Lsg. (1 ml CF₃COOH in 50 ml CH₂Cl₂) versetzt. Man rührt 10 min bei RT, gibt K₂CO₃ im Überschuß zu, saugt ab und rotiert ein. Der Rückstand wird mit H₂O und 3 mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Man erhält 20 mg einer braun-roten Substanz (Rohausbeute: 52 %), bei der es sich um das gewünschte Produkt handelt.

Variante III (Eintopfmethode)

108 (300 mg, 1.11 mmol) wird in 20 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 7 ml CF₃COOH-Lsg. versetzt (2 ml CF₃COOH in 50 ml CH₂Cl₂). Man rührt 10 min bei RT, setzt 30 ml H₂O zu und extrahiert die wäßrige Phase 3 mal mit CH₂Cl₂. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und einrotiert. Es werden 140 mg eines roten Öles gewonnen, bei dem es sich um das OH-eliminierte Edukt (**112**) handelt.

Variante IV (Eliminierung und sofortige Weiterumsetzung)

108 (500 mg, 1.85 mmol) wird in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 4 ml CF₃COOH-Lsg. versetzt (2/50). Man rührt 15 min bei RT, setzt 3.8 g K₂CO₃ zu, rührt weitere 5 min, saugt ab und rotiert ein. Man erhält 0.6 g eines zähen, rötlichen Öles (**112**). Nun werden 20 ml H₂O und 8 ml HOAc

zugesetzt. Man rührt 30 min bei RT, versetzt mit festem K_2CO_3 bis zur alkalischen Reaktion (Verdacht: Hydrolyse im Sauren funktioniert doch nicht, sondern alkalisches Milieu erforderlich!), extrahiert 4 mal mit 30 ml CH_2Cl_2 , wäscht die org. Phasen mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und rotiert ein. Es werden 150 mg eines brauen Feststoffes erhalten. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0-5%).

Ausb. 140 mg, 47 %, beige-farbene Kristalle, gewünschtes Produkt.

Elementaranalyse: Ber. C 74.51 H 6.88 N 8.69

Gef. C 74.51 H 6.81 N 8.62

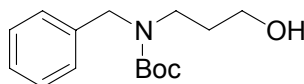
Smp.: 73 °C

IR (cm^{-1}): 2900 ($-CH_2-$), 2792 (CHO), 1655 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.52 (d, J = 8.10 Hz, 1H, CHO); 7.36 (d, J = 15.46 Hz, 1H, OHC-CH=CH-); 6.94 (d, J = 1.39 Hz, 1H, =CH-N); 6.36 (dd, J = 15.40, 8.06 Hz, 1H, OHC-CH=CH-); 6.09 (d, J = 1.09 Hz, 1H, -CH=); 4.00 (m, 2H, N- CH_2 -); 2.90 – 2.79 (m, 2H, - CH_2 -); 2.58 – 2.44 (m, 2H, - CH_2 - CH_2 -).

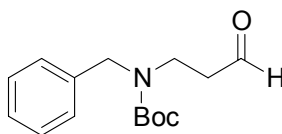
3.2.4 Monohydroxylierte Tetrahydropyridine

Darstellung von Benzyl-(3-hydroxypropyl)-carbamidsäure-*tert*-butyl-ester (123)



$C_{15}H_{23}NO_3$ (265.35)

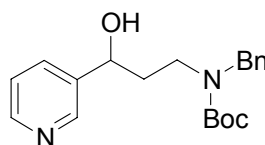
3.8 ml (50 mmol) 3-Aminopropanol, 25 ml EtOH und 5.1 ml (50 mmol) Benzaldehyd werden 10 min bei 0 °C gerührt. Man reduziert mit 0.95 g (25 mmol) $NaBH_4$ und rührt über Nacht bei RT. Es werden 10 ml H_2O zugesetzt und der EtOH abrotiert. Nun extrahiert man 3 mal mit 60 ml Et_2O . Die vereinigten Et_2O -Phasen werden 2 mal mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das erhaltene farblose Öl (8.51 g) wird in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 4.1 ml Pyridin und einer Spatelspitze DMAP versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 10.5 g (48 mmol) Boc_2O zugegeben und der Ansatz 2 h bei RT gerührt. Man wäscht die org. Phase mit 100 ml 2N-HCl und anschließend mit 50 ml Na_2CO_3 -Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und rotiert ein. Ausb. 11.94 g, 94 %, gelbes Öl. Analytische Daten entsprechen Lit.⁹²

Darstellung von Benzyl-(3-oxopropyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (124)

$C_{15}H_{21}NO_3$ (263.34)

Unter N_2 -Atmosphäre werden bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 12 mmol (1.05 ml) Oxalylchlorid in 15 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 vorgelegt, dann werden 2.03 g DMSO in 3 ml CH_2Cl_2 langsam zugetropft. Man läßt 30 min bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ reagieren. Anschließend werden 10 mmol (2.65 g) **123** in 8 ml CH_2Cl_2 zugetropft, nach 25 min werden 50 mmol (6.95 ml) NEt_3 zugegeben. Der Ansatz wird auf RT gebracht und mit 40 ml H_2O versetzt, die CH_2Cl_2 -Phase wird abgetrennt, die H_2O -Phase 2x mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Anschließend wird mit Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , Et_2O / PE 1 : 1). Ausb. 2.11 g, 80 %, farbloses Öl.

Analog Lit.⁹², analytische Daten entsprechen Lit.⁹²

Darstellung von Benzyl-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-propyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (116)

$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342.43)

8.4 mmol (5.3 ml) n -BuLi und 13 ml Et_2O absolut werden in einen N_2 -gespülten, auf $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Dreihalskolben gegeben. Über 8 min wird eine Lsg. von 8 mmol (1.30 g) 3-Brompyridin in 10 ml Et_2O abs. zugetropft. Anschließend wird 25 min bei $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nun werden 8 mmol (2.10 g) Aldehyd **124** in 20 ml Et_2O abs. über 15 min. zugetropft. Es wird 15 min gerührt und der Ansatz auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen gelassen. Zum Abstoppen der Reaktion wird 1 ml Eisessig in 5 ml Et_2O zugeben und der Ansatz auf RT kommen gelassen. Es wird mit H_2O versetzt und mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. neutralisiert. Die wäßrige Phase wird 4 mal mit Et_2O extrahiert. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , Et_2O). Ausb. 0.73 g, 28 %, zähes, farbloses Öl.

Elementaranalyse: Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18

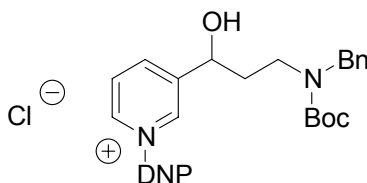
Gef. C 69.79 H 7.46 N 8.10

IR (cm^{-1}): 3398 (OH breit), 3066, 3033 (CH arom.), 1669 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H, H6P); 8.43 (s, 1H, H2P); 7.73 (d, $J = 7.28$ Hz, 1H, H4P); 7.41 – 7.24 (m 6H, arom. + H5P); 4.62 (dd, $J = 11.72$, 7.28 Hz, 1H, CH-OH); 4.46 (s, 2H, CH_2 -Ph); 4.07 – 3.87 (m, 1H, OH);

3.20 – 2.70 (m, 2H, CH₂-N); 1.87 – 1.58 (m, 2H, CH₂-CH₂-N); 1.49 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[3-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-1-hydroxypropyl]pyridiniumchlorid (117)



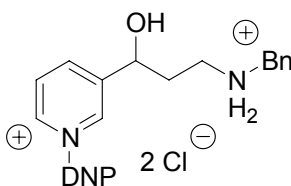
C₂₆H₂₉N₄O₇Cl (544.98)

116 (0.68 g, 2.07 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.99 g, 88 %, dunkelbrauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 3212 (OH breit), 1678 (C=O).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.25 (s, 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.38 Hz, 1H, H3D); 9.13 (ddd, J = 1.26, 1.29, 6.10 Hz, 1H, H6P); 8.87 (dd, J = 8.70, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.79 (d, J = 7.80 Hz, 1H, H4P); 8.29 (dd, J = 8.07, 6.14 Hz, 1H, H5P); 8.25 (d, J = 8.47 Hz, 1H, H6D); 7.34 – 7.15 (m, 5H, aromat.); 4.95 (d, 1H, CH-OH); 4.51; 4.45 (AB-System, J = 16.29 Hz, 2H, CH₂-Ph); 3.35 (s(br), 2H, CH₂-N); 2.16 – 1.84 (m, 2H, CH₂-CH₂-N); 1.44 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-hydroxy-3-(benzylamino)propyl] pyridinium-chlorid-hydrochlorid (118)



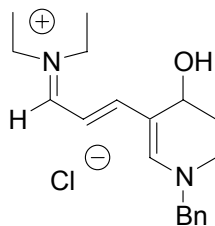
C₂₁H₂₂N₄O₅Cl₂ (481.35)

117 (0.9 g, 1.65 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.85 g, quant., orangefarbener Schaum.

IR (cm⁻¹): 3392 (OH, breit), 1611, 1541, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.45 (s, 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.38 Hz, H3D, 1H); 9.18 (ddd, J = 6.10, 1.20, 1.20 Hz, H6P, 1H); 8.92 (d, J = 8.24 Hz, H4P, 1H); 8.88 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.37 – 8.30 (m, 1H, H5P); 8.35 (d, J = 8.60 Hz, 1H, H6D); 7.53 – 7.38 (m, 5H, aromat.); 5.20 (m, 1H, CH-OH); 4.25 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.30 – 3.20 (m, 2H, CH₂-N); 2.40 – 2.05 (m, 2H, CH₂-CH-OH).

Darstellung von 1-Benzyl-4-hydroxy-5-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridiniumchlorid (119)



$C_{19}H_{27}N_2OCl$ (334.88)

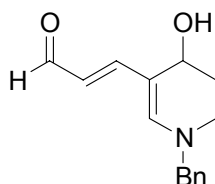
118 (0.48 g, 1 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt, Aufarbeitungsmethode A.

Ausb. 0.24 g, 72 %, braunes Öl.

IR (cm^{-1}): Film 3374 (OH breit), 3031 (CH aromat.), 2975, 1559.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.79 (s, 1H, Ph-CH₂-N-CH=); 7.70 (d, J = 11.69 Hz, 1H, (Et)₂N=CH); 7.42 – 7.20 (m, 6H, aromat. + N-CH=CH-CH=CH-); 6.05 (dd, J = 13.17, 11.73 Hz, 1H, N-CH=CH-CH=CH-); 4.75 (s, 2H, CH₂-Ph); 4.75 – 4.63 (m, 1H, CH-OH); 3.69 – 3.53 (m, 4H, N-CH₂-CH₃); 3.53 – 3.30 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-); 2.11 – 1.95 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-); 1.80 – 1.65 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-); 1.27 (q, J = 7.26 Hz, 6H, 2 CH₂-CH₃).

Darstellung von 3-(1-Benzyl-4-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)-propenal (120)



$C_{15}H_{17}NO_2$ (243.30)

119 (0.23 g, 0.69 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt, Aufarbeitungsmethode B. Extraktion mit EtOAc. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , Et₂O : MeOH, 9 : 1). Ausb. 0.08 g, 48 %, braunes Öl.

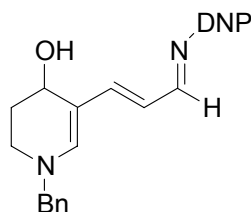
Elementaranalyse:	Ber.	C 74.05	H 7.04	N 5.76
	Gef.	C 73.60	H 7.22	N 5.59

IR (cm^{-1}): 3386 (OH breit), 2925 (-CH₂-), 1648 (CHO).

1H -NMR ($CDCl_3$): das Produkt liegt als *cis* / *trans*-Isomeren-Gemisch vor: δ (ppm) = 9.33 (d, J = 8.12 Hz, 0.5 H, CHO, ein Isomer); 9.33 (d, J = 8.17 Hz, 0.5H, CHO, anderes Isomer); 7.43 – 7.14 (m, 5H, aromat.); 7.07 (d, J = 8.42 Hz, 0.5H, CH=CH-CHO, ein Isomer); 7.01 (d, J = 8.52 Hz, 0.5H, CH=CH-CHO, anderes Isomer); 6.90 (s, 1H, N-CH=); 6.05 (dd, J =

14.84, 8.10 Hz, 0.5H, =CH-CHO, ein Isomer); 5.95 (dd, $J = 14.76$, 8.17 Hz, 0.5H, =CH-CHO, anderes Isomer); 4.61 – 4.56 (m, 0.5H, CH-OH, ein Isomer); 4.40 (d, $J = 5.95$ Hz, 2H, CH₂-Ph); 4.09 – 4.04 (m, 0.5H, CH-OH, anderes Isomer); 3.45 – 2.95 (m, 2H, N-CH₂-); 2.23 – 1.92 (m, 1H, CH₂-CHOH); 1.80 – 1.48 (m, 1H, CH₂-CHOH); 1.67 (s, 1H, OH, austauschbar).

Darstellung von *N*-[3-(1-Benzyl-4-hydroxy-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)-prop-2-enyliden]-2,4-dinitroanilin (121)



C₂₁H₂₀N₄O₅ (408.41)

118 (0.24 g, 0.50 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt.

Ausb. 0.18 g, 88 %, schwarzes, kristallines Pulver.

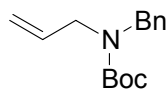
IR (cm⁻¹): 3100, 1960, 1626, 1578.

Smp.: 149-151 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.61 (d, $J = 2.58$ Hz, 1H, H3D); 8.32 (dd, $J = 9.04$, 2.68 Hz, 1H, H5D); 8.23 (d, $J = 9.91$ Hz, 1H, DNP-N=CH); 7.42 (s, 1H, N-CH=); 7.46 – 7.28 (m 6H, aromat. + H6D); 7.09 (d, $J = 14.49$ Hz, 1H, CH=CH-CH=N-DNP); 6.19 (dd, $J = 14.34$, 9.88 Hz, 1H, CH=CH-CH-DNP); 4.92 (d, $J = 5.03$ Hz, 1H, CH-OH); 4.55 (s, 2H, CH₂-Ph); 4.38 (s, 1H, OH); 3.26 – 3.04 (m, 2H, N-CH₂-); 1.87 – 1.71 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-); 1.71 – 1.49 (m, 1H, , N-CH₂-CH₂-).

3.2.5 Dihydroxylierte Tetrahydropyridine

Darstellung von Allyl-benzyl-carbamidsäure-*tert*-butylester (130)



C₁₅H₂₁NO₂ (247.33)

1.88 g (33 mmol) Allylamin werden nach AAV1 umgesetzt. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, PE / Et₂O, 8 : 2). Ausb. 6.81 g, 83 %, farbloses Öl.

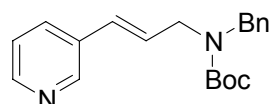
Elementaranalyse: Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66

Gef. C 72.75 H 8.46 N 5.87

IR (cm⁻¹): 3066, 3031 (CH arom.), 1698 (C=O).

¹H-NMR-Daten entsprechen Lit.⁹³

Darstellung von *trans*-Benzyl-(3-pyridin-3-yl-prop-2-enyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (131)



C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.42)

130 (14.11 g, 57 mmol), 3-Brompyridin (8.74 g, 55.3 mmol) und Triethylamin (11.2 g, 15.4 ml, 111 mmol) werden zusammen mit Palladiumacetat (124 mg) und Tri-*o*-tolylphosphin (336 mg) in einen Autoklaven eingewogen. Der Autoklav wird mit Stickstoff gespült und verschlossen. Der Ansatz wird für 18 h im Ölbad auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird der Rückstand mit 400 ml EtOAc herausgespült und über Celite abgesaugt. Die EtOAc-Phase wird mit Na₂CO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und einrotiert. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, Et₂O). Ausb. 16.83 g, 91 %, zähes, gelbliches Öl. Es werden zwei Fraktionen isoliert: 9.03 g (54 %) eines Gemisches aus *cis*- und *trans*-Isomer, bei dem das *trans*-Isomer überwiegt und 7.80 g (46 %) reines *trans*-Isomer. Analog Lit.^{94, 95, 96} Für die weiteren Umsetzungen wird das *trans*-Isomer verwendet.

Analytische Daten *trans*-Isomer:

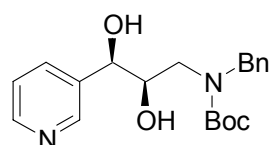
Elementaranalyse: Ber. C 74.04 H 7.46 N 8.64

Gef. C 73.67 H 7.37 N 8.49

IR (cm⁻¹): 3087 (CH arom.), 2931 (-CH₂), 1686 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.53 (d, J = 2.08 Hz, 1H, H2P); 8.46 (dd, J = 4.82, 1.60 Hz, 1H, H6P); 7.66 (d, J = 7.98 Hz, 1H, H4P); 7.52-7.14 (m, 6H, arom. + H5P); 6.47-6.05 (m, 2H, CH=CH); 4.47 (s(br), 2H, CH₂-Ph); 4.01 (s(br), 2H, CH₂-N); 1.49 (s, 9H, -Boc).

Darstellung von *syn*-Benzyl-[2,3-dihydroxy-3-(pyridin-3-yl)-propyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (125)



$C_{20}H_{26}N_2O_4$ (358.43)

131 (reines *trans*-Isomer eingesetzt; 2.27 g, 7 mmol) wird in 100 ml EtOH gelöst und mit Aceton / Trockeneis auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Über 20 min wird tropfenweise eine Lsg. von 1.08 g (6.84 mmol) $KMnO_4$ und 0.85 g $MgSO_4 \cdot H_2O$ (6.14 mmol) in 42 ml H_2O unter kräftigem Rühren zugegeben und weitere 30 min gerührt. Nun werden 14 ml einer 40 %igen $NaHSO_3$ -Lsg. zugegeben und der Reaktionsansatz wird auf RT gebracht. Nach Absaugen des Rückstandes und Waschen mit EtOH wird der EtOH abrotiert und die wäßrige Phase mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wird mit NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.45 g, 58 %, weiße Kristalle. (Nach sc Reinigung der Mutterlauge wurden weitere 0.17 g gewonnen, Gesamtausbeute: 65 %.)

Elementaranalyse: Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82

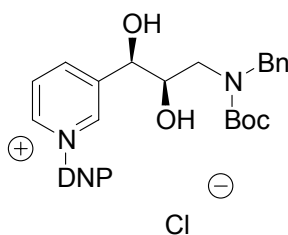
Gef. C 67.08 H 7.35 N 7.83

Smp.: $127\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (cm^{-1}): 3434 (OH breit), 3064 (CH arom.), 2936 ($-CH_2-$), 1677 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.48 (d, $J = 4.46\text{ Hz}$, 1H, H6P); 8.40 (s, 1H, H2P); 7.69 (d, $J = 7.95\text{ Hz}$, 1H, H4P); 7.40 – 7.12 (m, 6H, arom. + H5P); 4.55, 4.36 (AB-System, $J = 15.19\text{ Hz}$, 2H, $CH_2\text{-Ph}$); 4.54 – 4.49 (m, 1H, \underline{CH} -OH); 3.89 (s, 2H, OH, austauschbar); 3.61 (s(br), 1H, \underline{CH} -OH); 3.55 – 3.15 (m, 2H, $CH_2\text{-N}$); 1.49 (s, 9H, Boc).

Darstellung von *syn*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[3-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-1,2-dihydroxypropyl]pyridiniumchlorid (**126**)



$C_{26}H_{29}O_8N_4Cl$ (560.99)

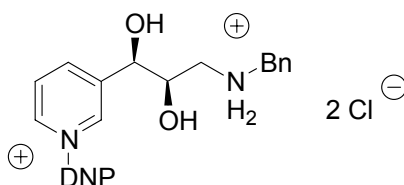
125 (1.36 g, 3.79 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 1.80 g, 85 %, rot-brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3249 (OH), 1678 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.20 (s, 1H, H2P); 9.22 (d, $J = 2.33\text{ Hz}$, 1H, H3D); 9.14 (ddd, $J = 6.10, 1.28, 1.28\text{ Hz}$, 1H, H6P); 8.87 (dd, $J = 8.68, 2.49\text{ Hz}$, 1H, H5D); 8.87 – 8.77 (m, 1H, H4P); 8.29 (dd, $J = 8.10, 6.09\text{ Hz}$, 1H, H5P); 8.25 (d, $J = 8.69\text{ Hz}$, 1H, H6D); 7.38 – 7.13 (m, 5H, arom.);

4.97 (s, 1H, Pyr-CH-OH); 4.65, 4.52 (AB-System, $J = 15.88$ Hz, 2H, CH₂-Ph); 4.01 (s(br), 1H, CH-OH); 3.70 – 3.40 (m, 1H, CH₂N); 3.30 – 3.05 (m, 1H, CH₂N); 1.49 (s, 9H, Boc).

Darstellung von *syn*-3-[1,2-Dihydroxy-3-benzylaminopropyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium-chlorid-hydrochlorid (127)



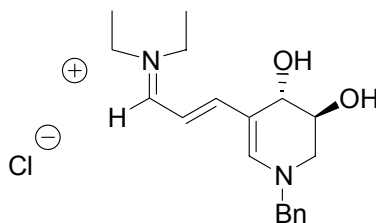
C₂₁H₂₂N₄O₆Cl₂ (497.33)

126 (1.72 g, 3.07 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 1.55 g, quant., ockerfarbener Schaum.

IR (cm⁻¹): 3422 (OH), 1613, 1545, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.32 (s, 1H, H2P); 9.23 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H, H3D); 9.19 (ddd, $J = 6.16, 1.34, 1.34$ Hz, 1H, H6P); 8.92 (d, $J = 8.10$ Hz, 1H, H4P); 8.88 (dd, $J = 8.69, 2.50$ Hz, H5D); 8.36 (d, $J = 8.69$ Hz, 1H, H6D); 8.33 (dd, $J = 8.21, 6.11$ Hz, 1H, H5P); 7.52 – 7.38 (m, 5H, aromat.); 5.19 (s, 1H, Pyr-CH-OH); 4.35 – 4.17 (m, 1H, CH-OH); 4.28 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.34 – 2.92 (m, 2H, CH₂-N).

Darstellung von *trans*-1-Benzyl-3,4-dihydroxy-5-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-2,3,4,5-tetrahydropyridiniumchlorid (128)



C₁₉H₂₇N₂O₂Cl (350.89)

127 (2.19 g, 4.40 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A.

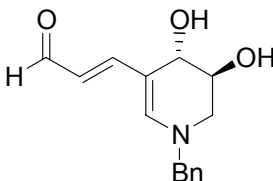
Ausb. 1.44 g, 93 %, gelb-brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 3359 (OH), 1553.

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7.87 (s, 1H, N-CH=); 7.72 (d, $J = 11.67$ Hz, 1H, Et₂N=CH); 7.45 (d, $J = 13.23$ Hz, 1H, CH=CH-C=); 7.41 – 7.27 (m, 5H, aromat.); 6.05 (dd, $J = 13.14, 11.70$ Hz, 1H, CH=CH-C=); 4.76; 4.68 (AB-System, $J = 14.78$ Hz, 2H, CH₂-Ph); 4.38 – 4.32 (m, 1H, CH-OH);

3.95 – 3.87 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -OH); 3.65 – 3.52 (m, 4H, 2 $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃); 3.51 – 3.25 (m, 2H, N-CH₂-); 1.33 – 1.18 (m, 6H, 2 CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$).

Darstellung von *trans*-3-(1-Benzyl-4,5-dihydroxy-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-propenal (129)



C₁₅H₁₇NO₃ (259.30)

128 (0.5 g, 1.43 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A. Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift bildet sich ein Niederschlag, bei dem es sich um das Produkt handelt. Ausb. 0.11 g, 30 %, grüne feinkristalline Substanz.

Elementaranalyse: Ber. C 69.48 H 6.61 N 5.40

Gef. C 69.39 H 6.50 N 5.30

Smp.: 179 °C

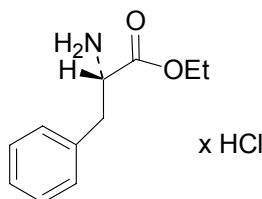
IR (cm⁻¹): 3267 (OH), 2905 (-CH₂-), 1547 (C=C).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.07 (d, J = 8.62 Hz, 1H, CHO); 7.40 – 7.22 (m, 7H, aromat. + $\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CHO}$ + N- $\underline{\text{CH}}=\text{C}$); 4.61; 4.49 (AB-System, J = 15.08 Hz, 2H, CH₂-Ph); 4.21 – 4.17 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -OH); 3.84 – 3.78 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -OH); 3.33 – 3.23 (m, 1H, N-CH₂); 3.09 (ddd, J = 13.73, 2.03, 2.03 Hz, 1H, N-CH₂).

MS (EI): 259.2 (M⁺).

3.2.6 Propylendithiosubstituierte Tetrahydropyridine

Darstellung von (*S*)-Phenylalaninethylester-hydrochlorid (140)

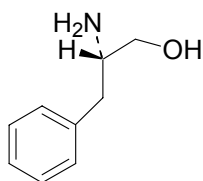


C₁₁H₁₆NO₂Cl (229.66)

Zu einer gerührten, eiskalten Suspension von 30 g (0.182 mol) (*S*)-Phenylalanin in 800 ml EtOH abs. wird tropfenweise 32.5 g (0.273 mol) SOCl₂ hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 3.5 h unter Rückfluß erhitzt. Die blaß-gelbe Lsg. wird über Nacht bei RT stehengelassen und vom EtOH i. Vak. befreit. Die entstehenden farblosen Kristalle werden mit Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Rohausbeute: 45.18 g, quant., farblose Kristalle. Analog Lit.¹¹²

Zur weiteren Umsetzung wird das Rohprodukt verwendet.

Darstellung von (*S*)-2-Amino-3-phenyl-propan-1-ol, Phenylalaninol (141)

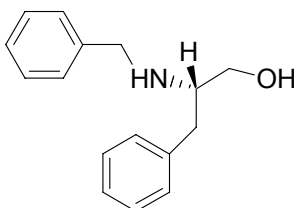


C₉H₁₃NO (151.21)

Zu einer Lsg. von 22.06 g (0.58 mol) NaBH₄ in 400 ml 50 %igem EtOH wird tropfenweise eine Lsg. von 32 g (140 mmol) **140** in 300 ml 50 %igem EtOH gegeben. Man erhitzt 4.5 h unter Rückfluß und entfernt den EtOH i. Vak.. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄ und rotiert ein. Das Rohprodukt wird aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 16.53 g, 78 %, farblose Kristalle.

Analog Lit.^{112, 97, 98}, analytische Daten entsprechen Lit.^{99, 100}

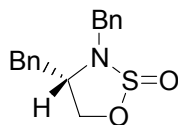
Darstellung von (*S*)-2-Benzylamino-3-phenyl-propan-1-ol (142)



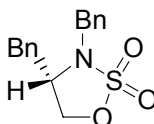
C₁₆H₁₉NO (241.33)

5.0 g (33 mmol) **141** werden in 20 ml MeOH gelöst und mit 3.5 g (33 mmol) Benzaldehyd versetzt. Man rührt 1 h bei RT unter Eiskühlung bei 0 °C. Nun werden 1.3 g (36 mmol) NaBH₄ zugegeben und der Ansatz 2 h bei RT gerührt. Man gibt etwas Essigsäure hinzu und rotiert den MeOH i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit 30 ml H₂O und 20 ml 10 %iger NaOH versetzt. Es wird 3 mal mit je 60 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten EtOAc-Phasen werden 2 mal mit 30 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ : MeOH, 9 : 1) gereinigt. Ausb. 7.12 g, 89 %, farblose Kristalle.

Analog Lit.¹⁰¹, analytische Daten entsprechen Lit.¹⁰²

Darstellung von (S)-3,4-Dibenzyl-[1,2,3]oxathiazolidin-2-oxid (143a)C₁₆H₁₇NO₂S (287.38)

7.12 g (29.5 mmol) **142** werden in 370 ml Toluol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 6.6 g (65 mmol) Triethylamin dazu und rührt. Nun werden 2.40 ml (3.9 g, 32.5 mmol) SOCl₂ über 15 min zugetropft und der Ansatz 2 d bei RT gerührt. Man gibt 350 ml Et₂O dazu und trennt die org. Phase ab. Sie wird 3 mal mit 100 ml H₂O und 2 mal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Anschließend wird über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, Et₂O : PE, 1 : 1) gereinigt. Ausb. 7.6 g, 89 %, gelbes Öl, das sofort in der nächsten Stufe weiter umgesetzt wird. Analog Lit.¹⁰³

Darstellung von (S)-3,4-Dibenzyl-[1,2,3]oxathiazolidin-2,2-dioxid (143b)C₁₆H₁₇NO₃S (303.38)

5.95 g (20.7 mmol) **143a** werden in 35 ml Acetonitril gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt eine Lsg. von 12 mg RuCl₃·H₂O und 6.7 g (31.3 mmol) NaIO₄ in 34 ml H₂O dazu und rührt 6 h. Anschließend werden 50 ml H₂O zugesetzt und es wird 3 mal mit 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Phasen werden 2 mal mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, Et₂O / PE, 1 : 1) gereinigt. Ausb. 5.29 g, 84 %, farbloser Feststoff. Analog Lit.^{103, 104}

Elementaranalyse:	Ber.	C 63.34	H 5.65	N 4.62
-------------------	------	---------	--------	--------

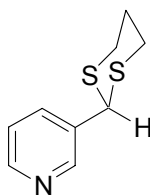
	Gef.	C 63.12	H 5.64	N 4.57
--	------	---------	--------	--------

Smp.:	70 °C
-------	-------

IR (cm ⁻¹):	3066, 3027 (CH arom.), 1348, 1178 (S=O).
-------------------------	--

¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400MHz):	δ (ppm) = 7.39 – 7.31 (m, 5H, arom.); 7.30 – 7.21 (m, 3H, arom.); 7.03 – 6.99 (m, 2H, arom.); 4.35 – 4.27 (m, 3H, O-CH ₂ H- + N-CH ₂ -); 4.22 (dd, J = 8.81, 5.16 Hz, 1H, O-CH ₂ H-); 3.78 – 3.70 (m, 1H, CH ₂ -Bn); 3.00 (dd, J = 13.55, 5.49 Hz, 1H, CH-CH ₂ -Ph); 2.73 (dd, J = 13.57, 9.47 Hz, 1H, CH-CH ₂ -Ph).
--	--

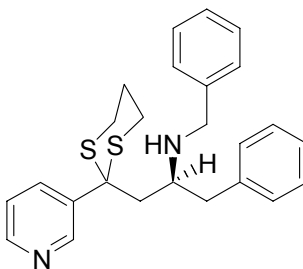
[α] _D ²⁰ :	-33.7° (c 3.06, MeOH).
----------------------------------	------------------------

Darstellung von 2-(3-Pyridyl)-1,3-dithian (137)

$C_9H_{11}NS_2$ (197.32)

10.7 g (100 mmol) 3-Pyridincarbaldehyd und 21.56 g (200 mmol) 1,3-Propandithiol werden in 100 ml Chloroform 1 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Es werden 16 ml $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zugesetzt. Man rührt 15 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weitere 3 h bei RT. Nun setzt man 50 ml etherische HCl hinzu und erhitzt über Nacht unter Rückfluß und weitere 6 h bei RT. Es werden 150 ml CHCl_3 und 200 ml 10 %ige KOH zugegeben. Die org. Phase wird abgetrennt, die wäßrige 2 mal mit 70 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 3 mal mit 100 ml 10 %iger KOH und 3 mal mit 100 ml H_2O gewaschen. Man trocknet über K_2CO_3 , rotiert ein und trocknet an der Ölpumpe. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , EtOAc). Ausb. 16.4 g, 81 %, farblose Kristalle. Zur weiteren Reinigung wird aus Heptan umkristallisiert. Man erhält 13.62 g, 69 %, farblose Kristalle.

Analog Lit.¹⁰⁵, analytische Daten entsprechen Lit.^{106, 105}

Darstellung von (S)-N-Benzyl-1-phenyl-3-[2-(pyridin-3-yl)-1,3-dithian-2-yl]-2-propanamin (138)

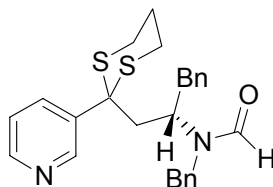
$C_{25}H_{28}N_2S_2$ (420.64)

0.20 g (1 mmol) Dithian **137** und 5 ml THF abs. werden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt. Man tropft 0.7 ml *n*-BuLi hinzu und rührt 1 h bei gleicher Temperatur. Nun werden 0.30 g (1 mmol) **143b** in 2 ml THF zugegeben. Man läßt über 4 h auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen, gibt 4 ml 20 %ige H_2SO_4 und 3 ml MeOH dazu und erwärmt leicht bis sich eine klare Lsg. bildet. Man rührt weitere 2 h und stellt den Ansatz über Nacht in den Kühlschrank. Am nächsten Tag werden 30 ml Na_2CO_3 -Lsg. zugegeben und es wird 3 mal mit 25 ml EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Phasen werden 2 mal mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt (gelbes Öl) wird sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt. Ausb. 0.33 g, 78 %, farbloses Öl.

Elementaranalyse: Ber. C 71.38 H 6.71 N 6.66

	Gef. C 71.20 H 6.90 N 6.43
IR (cm ⁻¹):	3316 (NH), 2855 (-CH ₂ -), 1566 (NH).
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ (ppm) = 9.13 (dd, J = 1.87 Hz, 1H, H2P); 8.48 (dd, J = 4.72, 1.54 Hz, 1H, H6P); 8.10 (ddd, J = 8.11, 2.49, 1.67 Hz, 1H, H4P); 7.34 – 6.94 (m, 11H, arom.); 3.59 (d, J = 4.94 Hz, 2H, NH-CH ₂ -Ph); 3.00 – 2.88 (m, 1H, -CH-Bn); 2.77 – 2.48 (m, 6H, 4H -CH ₂ (Dithian)- + 2H -CH ₂ -Ph); 2.30 – 2.17 (m, 2H, -CH ₂ -CH-Bn); 2.06 – 1.89 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂ (Dithian)); 1.56 (s(br), 1H, NH).
[α] _D ²⁰ :	+28.0° (c 2.33, MeOH).

Darstellung von (S)-N-Benzyl-N-[1-phenyl-3-(2-pyridin-3-yl-[1,3]dithian-2-yl)-prop-2-yl]-formamid (132)



C₂₆H₂₈N₂OS₂ (448.65)

0.84 g (2 mmol) **138** wird in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 0.7 ml Reagenz* versetzt. Man rührt 90 min bei RT, befreit den Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel, gibt 5 ml Na₂CO₃-Lsg. hinzu und extrahiert 3 mal mit 10 ml EtOAc. Die EtOAc-Phasen werden 2 mal mit 10 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, EtOAc) gereinigt. Ausb. 0.85 g, 94 %, schwach gelbes, zähes Öl.

* Reagenz: Gemischtes Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure:

10 ml Acetanhydrid wird bei 0 °C gerührt. Es werden langsam 5 ml Ameisensäure zugetropft. Man belässt 10 min bei 0 °C und erhitzt dann 10 min auf 60 °C. Anschließend wird wieder auf 0 °C gekühlt.

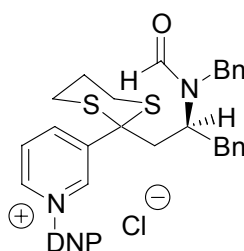
IR (cm ⁻¹):	1733 (CHO-N), 3062, 3029 (CH arom.).
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ (ppm) = 9.03 (d, J = 2.13 Hz, 0.5H, H2P von einem Rotamer); 9.00 (d, J = 2.08 Hz, 0.5H, H2P von einem Rotamer); 8.54 – 8.49 (m, 1H, H6P von beiden Rotameren); 8.19 – 8.12 (m, 0.5H, H4P von einem Rotamer); 8.02 (s, 0.5H, N-CHO von einem Rotamer); 8.01 (s, 0.5H, N-CHO von einem Rotamer); 7.99 – 7.94 (m, 0.5H, H4P von einem Rotamer); 7.39 – 7.08 (m, 9H, arom.); 6.86 – 6.67 (m, 2H, arom.);

4.49; 4.25 (AB-System, $J_{AB} = 15.13$ Hz, 1H, N-CH₂-Ph von einem Rotamer); 4.08 – 3.91 (m, 1H, N-CH₂-Ph von einem Rotamer); 3.04 – 2.72 (m, 1H, -CH, beide Rotamere); 2.71 – 2.49 (m, 6H, -CH₂-); 2.48 – 2.22 (m, 1H, -CH₂-); 2.14 – 2.02 (m, 1H, -CH₂-); 1.99 – 1.78 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-S).

$[\alpha]_D^{20}$

+27.5° (*c* 1.82, MeOH).

Darstellung von (S)-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(2-(N-benzylformamido)-3-phenyl-propyl)-1,3-dithian-2-yl]pyridiniumchlorid (133)



$C_{32}H_{31}N_4O_5S_2Cl$ (651.19)

132 (0.74 g, 1.65 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 1.02 g, 95 %, gelb-brauner Schaum.

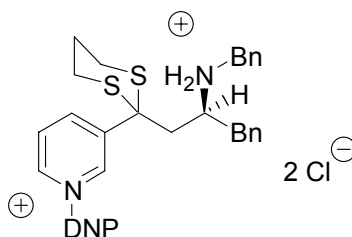
IR (cm^{-1}): 1661 (C=O), 1611, 1541, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.70 – 9.43 (m, 1H, Pyr-H2P); 9.25 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H, H3D); 9.13 (dd, $J = 6.04, 1.19$ Hz, 1H, H6P); 9.12 – 8.78 (m, 1H, Pyr-DNP); 8.91 (dd, $J = 8.68, 2.49$ Hz, 1H, H5D); 8.42 – 8.16 (m, 2H, Pyr-DNP); 8.10 – 7.84 (m, 1H, O=CH-N); 7.40 – 7.03 (m, 8H, arom.); 7.00 – 6.72 (m, 2H, arom.); 4.60 – 4.10 (m, 3H, CH₂-Ph + CH-N); 3.00 – 2.51 (m, 8H, -CH₂-); 2.30 – 1.70 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-).

$[\alpha]_D^{20}$

+22.1° (*c* 1.49, MeOH).

Darstellung von (S)-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(2-(N-benzylamino)-3-phenyl-propyl)-1,3-dithian-2-yl]pyridiniumchlorid-hydrochlorid (134)



$C_{31}H_{32}N_4O_4S_2Cl_2$ (659.65)

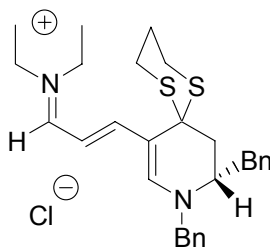
0.95 mmol **133** (0.62 g) werden in 15 ml EtOH gelöst und mit 15 ml HCl konz. versetzt, anschließend wird die Lsg. 66 h unter Rückfluß gekocht. Der EtOH und die Säure werden unter Vakuum abrotiert. Ausb. 0.66 g, quant., orange-gelber Schaum.

IR (cm⁻¹): 3415, 2586 (NH₂⁺ breit), 1611, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.76 (s, 1H, H2P); 9.30 – 9.17 (m, 1H, H4P); 9.24 (d, J = 2.43 Hz, H3D); 9.19 (d, J = 6.00 Hz, H6P); 8.90 (dd, J = 8.63, 2.39 Hz, 1H, H5D); 8.44 (d, J = 8.84 Hz, 1H, H6D); 8.33 (dd, J = 8.35, 6.07 Hz, 1H, H5P); 7.50 – 7.20 (m, 10H, aromat.); 4.33 (s (br), 2H, N-CH₂-Ph); 4.05 – 3.92 (m, 1H, CH-NH₂-); 2.90 – 2.30 (m, 8H, 4 -CH₂-); 2.15 – 1.70 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-).

[α]_D²⁰ -12.4° (c 1.61, MeOH).

Darstellung von (S)-1,2-Dibenzyl-4,4-propylendithio-5-(3-diethylaminoprop-2-enylenid)-2,3,4,5-tetrahydropyridiniumchlorid (**135**)



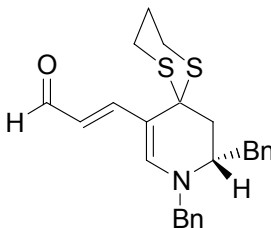
C₂₉H₃₇S₂N₂Cl (513.20)

134 (0.3 g, 0.46 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Nach 3 h wird mit H₂O versetzt und mit EtOAc extrahiert. Da sich das Produkt nicht, wie sonst bei Iminiumsalzen üblich, in der H₂O-Phase, sondern in der EtOAc-Phase befindet, wird diese einrotiert und sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt. Ausb. 0.11 g, 47 %, gelber Schaum.

IR (cm⁻¹): 2931 (CH₂), 1628 (C=C), 1588, 1541.

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7.82 (s, 1H, =CH-N); 7.69 (d, J = 11.37 Hz, 1H, Et₂N=CH); 7.47 – 7.00 (m, 12H, aromat. + CH=CH); 4.85 – 4.60 (m, 2H, N-CH₂-Ph); 3.85 – 3.68 (m, 1H, N-CH-); 3.60 (q, J = 7.13 Hz, 4H, 2 N-CH₂-CH₃); 3.05 – 2.38 (m, 8H, 4 -CH₂-); 2.10 – 1.82 (m, 1H, S-CH₂-CH₂-CH₂-S); 1.80 – 1.50 (m, 1H, S-CH₂-CH₂-CH₂-S); 1.40 – 1.20 (m, 6H, 2 -CH₂-CH₃).

Darstellung von (S)-3-(9,10-Dibenzyl-1,5-dithia-9-aza-spiro[5.5]undec-7-en-7-yl]-propenal (136)



C₂₅H₂₇NOS₂ (421.62)

135 (0.1 g, 0.2 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt, Aufarbeitungsmethode B. Extraktion mit CH₂Cl₂. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5 %).

Ausb. 37.5 mg, 44 %, beige-brauner Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.	C 71.22	H 6.45	N 3.32
	Gef.	C 70.79	H 6.54	N 3.16

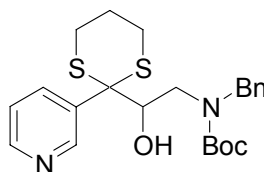
IR (cm⁻¹): 3029 (CH), 2903, 1661 (CHO).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.34 (d, J = 8.08 Hz, 1H, CHO); 7.45 – 7.01 (m, 11H, aromat. + =CH-N); 7.16 (d, J = 15.33 Hz, 1H, OHC-CH=CH-); 6.62 (dd, J = 15.28, 8.08 Hz, 1H, OHC-CH=CH-); 4.48 (s, 2H, N-CH₂-Ph); 3.74 – 3.60 (m, 1H, -CH-CH₂-Ph); 3.26 (dd, J = 13.20, 4.88 Hz, 1H, CH₂-Ph); 2.90 – 2.30 (m, 7H, -CH₂-); 2.00 – 1.60 (m, 2H, -CH₂-CH₂-).

[α]_D²⁰ -179° (c 0.25, CH₂Cl₂).

3.2.7 Propylendithio- und hydroxysubstituierte Tetrahydropyridine

Darstellung von Benzyl-[2-hydroxy-2-(2-pyridin-3-yl-1,3-dithian-2-yl)-ethyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (144)



C₂₃H₃₀N₂O₃S₂ (446.63)

2.06 g (10.4 mmol) Dithian **137** und 50 ml THF abs. werden in einem mit N₂ gespültem Dreihalskolben vorgelegt und auf -78° C gekühlt. Es werden 7.3 ml *n*-BuLi zugetropft und es wird 1

h gerührt. Anschließend gibt man 2.60 g (10.4 mmol) Aldehyd **94** gelöst in 10 ml THF hinzu und läßt 10 min rühren. Nun werden 1.7 ml AcOH in 10 ml THF zugegeben. Die Lsg. wird mit 15 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. und 60 ml H₂O versetzt; die org. Phase wird abgetrennt und die wäßrige 2 x mit EtOAc extrahiert. Nun werden die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und einrotiert. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, Et₂O). Ausb. 2.21 g, 47 %, farbloser Schaum und weitere 1.27 g, die zu etwa 30 % mit Edukt verunreinigt sind. Auch dieses Material kann für die nachfolgende Reaktion eingesetzt werden, da sich das Edukt als *Zincke*-Salz sc abtrennen läßt.

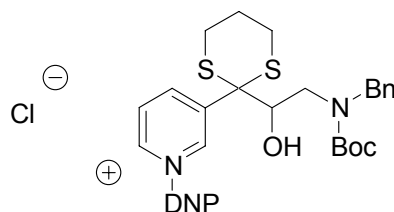
Elementaranalyse: Ber. C 61.85 H 6.77 N 6.27

Gef. C 61.67 H 6.85 N 6.17

IR (cm⁻¹): 3064 (CH arom.), 2977 (CH), 1692 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.14 (dd, 1H, J = 2.40, 0.77 Hz, H2P); 8.56 – 8.52 (m, 2H, H4P + H6P); 7.48 – 7.36 (m, 1H, H5P); 7.34 – 7.25 (m, 3H, arom.); 7.20 – 7.15 (m, 2H, arom.); 4.78 (s(br), 1H, OH); 4.54; 4.25 (AB-System, J = 15.71 Hz, 2H, CH₂-Ph); 4.12 – 4.02 (m, 1H, CH-OH); 3.36 (d, J = 4.86 Hz, 2H, -CH₂-N); 3.15 – 2.89 (m, 2H, S-CH₂-); 2.80 – 2.50 (m, 2H, S-CH₂-); 2.00 – 1.85 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 1.41 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(2-(*N*-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-1-hydroxyethyl)-1,3-dithian-2-yl]pyridiniumchlorid (**145**)



C₂₉H₃₃N₄O₇S₂Cl (649.18)

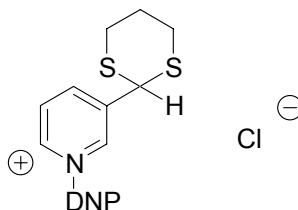
144 (2.10 g, 4.7 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 2.83 g, 93 %, brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 3114 (OH), 2979 (CH), 1686 (C=O).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.63 (s(br), 1H, H2P); 9.39 (d, 1H, J = 8.47 Hz, H6P); 9.22 (d, 1H, J = 2.45 Hz, H3D); 9.16 (d, 1H, J = 6.12 Hz, H4P); 8.88 (dd, 1H, J = 8.69, 2.50 Hz, H5D); 8.34 (dd, J = 8.34, 6.08 Hz, 1H, H5P); 8.39 – 8.22 (m, 1H, H6D), 7.30 – 7.06 (m, 5H, arom.); 4.62 – 4.16 (m, 2H, CH₂-Ph); 3.81 (tr, J = 15.21 Hz, 1H, CH-OH); 3.02 – 2.53 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂- + N-CH₂-); 2.15 – 1.69 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-); 1.56 (s, 4.5H, Boc, 1 Rotamer); 1.42 (s, 4.5H, Boc, 1 Rotamer).

desweiteren konnte folgende Verunreinigung isoliert werden (Vorstufe war im Edukt als Verunreinigung enthalten):

1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(1,3-dithian-2-yl)pyridiniumchlorid (149)



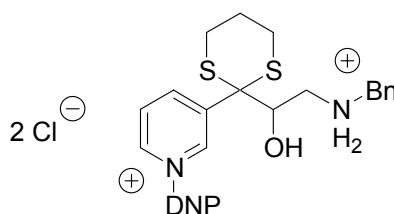
$C_{15}H_{14}N_3O_4S_2Cl$ (399.87)

Ausb. 0.14 g, 7.45 %, zähes, braunes Öl.

IR (cm^{-1}): Film 1613, 1541, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.47 (s(br), 1H, H2P); 9.23 (d, 1H, $J = 2.50$ Hz, H3D); 9.19 (ddd, $J = 6.14, 1.35, 1.35$ Hz, 1H, H6P); 9.04 (ddd, $J = 8.25, 1.32, 1.32$ Hz, 1H, H4P); 8.87 (dd, $J = 8.69, 2.50$ Hz, 1H, H5D); 8.33 (dd, $J = 8.25, 6.19$ Hz, 1H, H5P); 8.26 (d, $J = 8.69$ Hz, 1H, H6D); 5.61 (s, 1H, Pyr-CH-); 3.20 – 2.82 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 2.24 – 2.10 (m, 1H, CH₂); 2.00 – 1.78 (m, 1H, CH₂).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[(2-benzylamino-1-hydroxyethyl)-1,3-dithian-2-yl]pyridiniumchlorid-hydrochlorid (146)



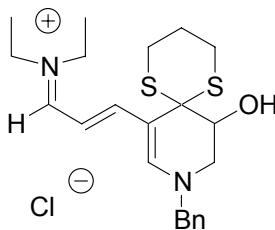
$C_{24}H_{26}N_4O_5S_2Cl_2$ (585.52)

145 (1.55 g, 2.39 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 1.36 g, 97 %, rotbrauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3427 (OH, breit), 1611, 1541, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.70 (s, 1H, H2P); 9.41 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H, H4P); 9.23 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H, H3D); 9.21 (ddd, $J = 6.15, 1.27, 1.27$ Hz, 1H, H6P); 8.89 (dd, $J = 8.69, 2.50$ Hz, 1H, H5D); 8.51 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H, H6D); 8.40 (dd, $J = 8.36, 6.13$ Hz, 1H, H5P); 7.51 – 7.38 (m, 5H, arom.); 4.31 (s(br), 1H, CH-OH); 4.21 (s, 2H, CH₂-Ph); 3.64 – 3.54 (m, 1H, CH₂-N); 2.90 – 2.58 (m, 4H, S-CH₂-); 2.12 – 1.76 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-).

Darstellung von 1-Benzyl-3-hydroxy-5-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-4,4-propylendithio-2,3,4,5-tetrahydropyridiniumchlorid (147)



$C_{22}H_{31}N_2OS_2Cl$ (439.08)

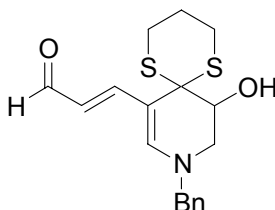
146 (1.32 g, 2.25 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt, Aufarbeitungsmethode A.

Ausb. 0.74 g, 75 %, rot-brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3423 (OH breit), 2925 (CH), 1545.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.76 (s, 1H, N-CH=); 7.60 (d, J = 10.70 Hz, 1H, $Et_2N=CH-$); 7.42 – 7.25 (m, 6H, 5H arom. + =CH-THP); 7.24 – 7.03 (m, 1H, -CH=CH-THP); 4.76 – 4.38 (m, 2H, CH_2 -Ph); 3.88 – 3.76 (m, 1H, CH-OH); 3.66 – 3.43 (m, 4H, 2 - CH_2-); 3.42 – 3.05 (m, 6H, 3 - CH_2-); 2.23 – 1.98 (m, 1H, $CH_2-CH_2-CH_2-$); 1.89 – 1.67 (m, 1H, $CH_2-CH_2-CH_2-$); 1.40 – 1.21 (m, 6H, 2 - CH_3).

Darstellung von 3-(9-Benzyl-11-hydroxy-1,5-dithia-9-azaspiro[5.5]undec-7-en-7-yl)-propenal (148)



$C_{18}H_{21}NO_2S_2$ (347.50)

147 (0.69 g, 1.57 mmol) wird und nach AAV6 umgesetzt, Aufarbeitungsmethode B.

Extraktion mit EtOAc. Ausb. 0.48 g, 88 %, gelb-brauner Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.	C 62.21	H 6.09	N 4.03
	Gef.	C 61.87	H 6.23	N 3.80

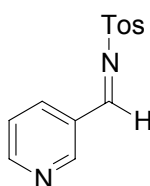
IR (cm^{-1}): 3425 (OH breit), 2913 (CH), 1642 (CHO).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.26 (d, J = 8.15 Hz, 1H, CHO); 7.48 – 7.19 (m, 5H, arom.); 7.13 (d, J = 15.21 Hz, 1H, -CH=CH-CHO); 7.13 (s, 1H, N-CH=); 6.59 (dd, J = 15.22, 8.16 Hz, 1H, -CH=CH-CHO); 4.51; 4.44

(AB-System, $J = 15.22$ Hz, 2H, CH₂-Ph); 4.33 – 4.29 (m, 1H, CH-OH); 3.87 – 3.76 (m, 1H, N-CH₂-); 3.37 – 3.33 (m, 1H, N-CH₂-); 3.18 – 2.91 (m, 2H, S-CH₂-); 2.79 – 2.46 (m, 2H, S-CH₂-); 2.21 – 1.73 (m, 3H, CH₂-CH₂-CH₂- + OH, austauschbar).

3.2.8 Tosylamino- und arylsubstituierte Dihydropyrrole

Darstellung von 4-Methyl-*N*-(3-pyridylmethyl)-benzolsulfonamid (159)



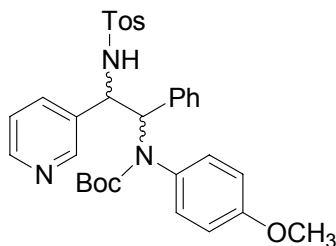
C₁₃H₁₂N₂O₂S (260.31)

Zu 100 ml Toluol werden 3-Pyridin-carbaldehyd (3.4 ml, 35.6 mmol), p-Toluolsulfonamid (5.10 g, 29.8 mmol) und p-Toluolsulfonsäure-monohydrat (0.68 g, 3.58 mmol) gegeben und der Ansatz für 16 h auf 115 °C erhitzt. Anschließend läßt man abkühlen und filtriert. Das Filtrat wird einrotiert, mit Et₂O gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 6.45 g, 83 %, weiße Kristalle.

Nach Lit.¹⁰⁷, analytische Daten entsprechen Lit.^{108, 107}

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.23 (s, 1H, H2P); 9.14 (dd, $J = 2.14, 0.73$ Hz, 1H, N=CH); 8.84 (dd, $J = 4.84, 1.75$ Hz, 1H, H6P); 8.36 (dt, $J = 8.01, 1.97$ Hz, 1H, H4P); 7.85 (d, $J = 8.37$ Hz, 2H, H2Ts + H6Ts), 7.58 (dd, $J = 7.95, 4.81$ Hz, H5P); 7.46 (d, $J = 7.95$ Hz, 2H, H3Ts + H5Ts), 2.4 (s, 3H, -CH₃).

Darstellung von *syn* / *anti*-(4-Methoxyphenyl)-[1-phenyl-2-(pyridin-3-yl)-2-tosylamino-ethyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (150)

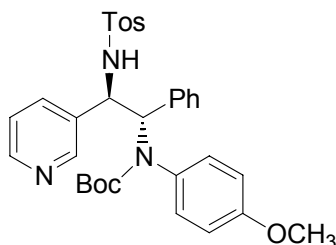


C₃₂H₃₅N₃O₅S (573.70)

104 (2.82 g, 9.00 mmol) wird in 33 ml Et₂O abs. gelöst und unter N₂ auf –78 °C gekühlt. Man tropft *sec*.BuLi-Lsg. (8.1 ml, 10.5 mmol) zu und rührt 2 h bei gleicher Temperatur. Anschließend wird **159** (1.56 g, 6.00 mmol) in 10 ml THF abs. zugetropft und der Ansatz 15 min bei –78 °C gerührt. Nun gibt man 0.75 ml Eisessig in 7.5 ml Et₂O dazu und läßt den Ansatz auf RT kommen. Die Reaktionsmischung wird mit 150 ml H₂O versetzt und 4 x mit 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (4.28 g, orange-farbener Schaum) wird sorgfältig sc (SiO₂, DCM + MeOH, Gradient) gereinigt und kann in Diastereomere getrennt werden.

Gesamtausbe. 2.30 g, 67 % .

***anti*-(4-Methoxyphenyl)-[1-phenyl-2-(pyridin-3-yl)-2-tosylamino-ethyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (*anti*-150)**



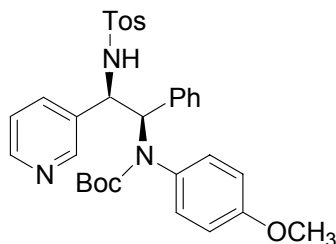
Ausbeute: 1.76 g, 51 %, hellgelber Schaum

Elementaranalyse:	Ber.	C 66.99	H 6.15	N 7.32
	Gef.	C 66.71	H 6.24	N 7.17

IR (cm⁻¹): 1696 (C=O) 1323, 1160 (-SO₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.57 (d, J = 2.16, 0.50 Hz, 1H, H2P); 8.45 (dd, J = 4.81, 1.61 Hz, 1H, H6P); 7.72 (d, J = 7.98 Hz, 1H, H4P); 7.35 – 7.22 (m, 7H, aromat.); 7.12 (dd, J = 7.91, 4.79 Hz, 1H, H5P); 7.05 – 6.98 (m, 2H, aromat.); 6.59 (d, J = 9.04 Hz, 2H, aromat.); 6.14 (d, J = 8.55 Hz, 2H, aromat.); 5.40 – 5.17 (m, 2H, CH-N + CH-Ph); 4.92 (d, J = 4.73 Hz, 1H, austauschbar, NH); 3.73 (s, 3H, O-CH₃); 2.34 (s, 3H, Ph-CH₃); 1.13 (s, 9H, Boc).

***syn*-(4-Methoxyphenyl)-[1-phenyl-2-(pyridin-3-yl)-2-tosylamino-ethyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (*syn*-150)**



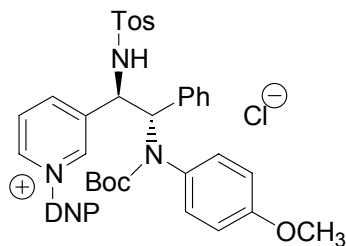
Ausbeute: 0.54 g, 16 %, gelblicher Schaum

Elementaranalyse:	Ber.	C 66.99	H 6.15	N 7.32
	Gef.	C 66.58	H 6.25	N 6.89

IR (cm⁻¹): 1686 (C=O), 1333, 1161 (-SO₂).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.16 – 8.10 (m, 2H, H2P + H6P); 7.40 – 7.32 (m, 3H, 2H arom. + H4P); 7.10 – 6.94 (m, 5H arom.); 6.84 (dd, J = 7.93, 4.73 Hz, 1H, H5P); 6.77 – 6.63 (m, 6H arom.); 5.70 (d, J = 11.02 Hz, 1H, CH-Ph); 5.10 (dd, J = 11.11, 7.12 Hz, CH-N); 3.79 (s, 3H, O-CH₃); 2.57 – 2.31 (m, 1H, NH); 2.28 (s, 3H, Ph-CH₃); 1.40 (s, 9H, Boc).

Darstellung von *anti*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-[*N*-(4-methoxyphenyl)-*tert*-butoxycarbonyl-amino]-2-phenyl-1-tosylaminoethyl]-pyridiniumchlorid (*anti*-151)



C₃₈H₃₈N₅O₉Cl (744.20)

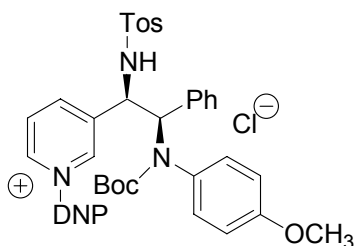
***anti*-150** (800 mg, 1.39 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb.: 0.9 g, 87 %, brauner Schaum

IR (cm⁻¹): 3442 (NH), 1686 (C=O), 1611, 1547, 1344 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.77 – 9.58 (m, 1H, H2P); 9.30 (d, J = 2.49 Hz, 1H, H3D); 9.34 – 9.28 (m, 1H, H6P); 9.24 – 9.15 (m, 1H, H4P); 9.03 – 8.94 (m, 1H, H5D); 8.42 (dd, J = 8.12, 6.17 Hz, H5P); 8.29 – 8.14 (m, 1H, H6D); 7.43 – 7.31 (m, 2H, arom.); 7.31 – 7.14 (m, 3H, arom.); 7.13 – 6.99 (m, 3H, arom.); 6.98 – 6.87 (m, 1H, arom.); 6.66 (d, J = 8.42 Hz, arom.); 6.32 (d, J = 8.57 Hz, arom.); 5.93 – 5.76 (m, 1H, CH-

Ph); 5.41 – 5.27 (m, 1H, CH-N); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 2.40 (s, 3H, CH₃); 1.12 (s(br), 9H, Boc).

Darstellung von *syn*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-[*N*-(4-methoxyphenyl)-*tert*-butoxycarbonyl-amino]-2-phenyl-1-tosylaminoethyl]-pyridiniumchlorid (*syn*-151)



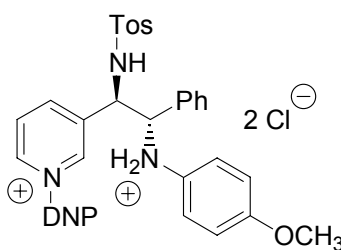
C₃₈H₃₈N₅O₉Cl (744.20)

***syn*-150** (450 mg, 0.78 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb.: 0.50 g, 86 %, brauner Schaum

IR (cm⁻¹): 3428 (NH), 1684 (C=O), 1611, 1547, 1342 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.22 – 9.11 (m, 1H); 9.10 – 9.03 (m, 1H); 8.95 – 8.73 (m, 2H); 8.05 – 7.80 (m, 1H); 7.72 – 7.60 (m, 2H); 7.39 – 7.23 (m, 3H); 7.22 – 6.91 (m, 3H); 6.87 – 5.40 (m, 6H); 6.49 – 6.35 (m, 1H); 5.99 – 5.86 (m, 0.5 H); 5.70 – 5.58 (m, 0.5H); 5.41 – 5.16 (m, 1H); 3.74 – 3.67 (m, 3H, OCH₃); 2.43 – 2.35 (m, 3H, CH₃); 1.33 (s(br), 9H, Boc).

Darstellung von *anti*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-[*N*-(4-methoxyphenyl)-amino]-2-phenyl-1-tosylaminoethyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (*anti*-152)



C₃₃H₃₁N₅O₇Cl₂ (712.60)

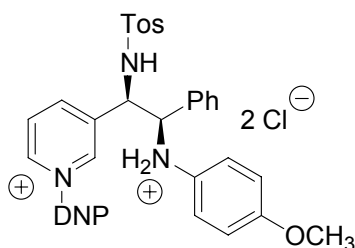
***anti*-151** (0.80 g, 1.07 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.73 g, 95 %, brauner Schaum

IR (cm⁻¹): 3419 (NH), 3060 (CH arom.), 2369 (-NH₂⁺- breit), 1613, 1547, 1346 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.40 (s(br), 1H, H2P); 9.23 – 9.18 (m, 1H, H3D); 9.11 (dt, J = 6.17, 1.29 Hz, 1H, H6P); 8.91 – 8.77 (m, 1H, H4P); 8.53 – 8.33 (m, 1H, H5D); 8.27 – 8.15 (m, 1H, H6D); 8.05 (dd, J = 8.24, 6.18 Hz, 1H, H5P); 7.45 (d, J = 8.00 Hz, 2H, arom.); 7.36 – 7.19 (m, 5H,

aromat.); 7.18 – 7.03 (m, 4H, aromat.); 6.80 – 6.69 (m, 2H, aromat.); 5.47 – 5.33 (m, 1H, CH-Ph); 5.14 – 4.98 (m, 1H, CH-N); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 2.32 (s, 3H, -CH₃).

Darstellung von *syn*-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-[*N*-(4-methoxyphenyl)-amino]-2-phenyl-1-tosylaminoethyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (*syn*-152)

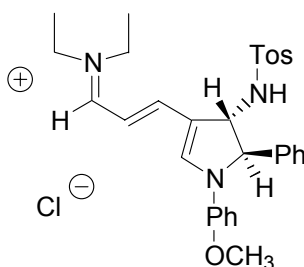


C₃₃H₃₁N₅O₇Cl₂ (712.60)

***syn*-151** (0.45 g, 0.61 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.43 g, 98 %, dunkelroter Schaum
IR (cm⁻¹): 3424 (NH), 3060 CH aromat.), 2375 (-NH₂⁺- breit), 1613, 1547, 1346 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.36 (s (br), 1H, Pyr/DNP); 9.17 (s(br), 1H, Pyr/DNP); 8.97 – 8.75 (m, 2H, Pyr/DNP); 7.96 – 7.72 (m, 1H, aromat.); 7.64 (d, J = 8.32 Hz, 2H, aromat.); 7.29 – 7.10 (m, 10H, aromat.); 6.86 – 6.77 (m, 2H, aromat.); 5.50 (d, J = 10.63 Hz, 1H, CH-Ph); 5.44 – 5.19 (m, 1H, CH-N); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 2.33 (s, 3H, -CH₃).

Darstellung von *trans*-1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3-(tosylamino)-4-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-3,4-dihydro-2*H*-pyrroliumchlorid (*trans*-153)



C₃₁H₃₆N₃O₃SCl (566.16)

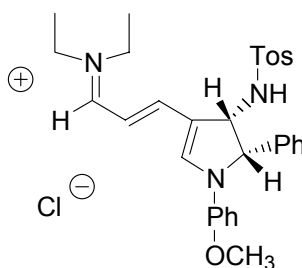
***anti*-152** (0.70 g, 0.98 mmol) wird nach AAV4, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Reinigung sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5%). Ausb. 470 mg, 85 %, roter Schaum.

IR (cm⁻¹): 3432 (NH), 2822 (OCH₃), 1584 (C=C), 1331 (-SO₂-N-).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.46 (s, 1H, N-CH=); 7.86 (d, J = 11.52 Hz, 1H, CH=N(Et)₂); 7.76 – 7.67 (m, 1H, =CH-Het.); 7.71 (d, J = 8.32 Hz, 2H,

H-Tos); 7.42 – 7.34 (m, 2H, H-Tos); 7.21 – 7.11 (m, 3H arom.); 7.09, 6.82 (AB-System, $J_{AB} = 9.14$ Hz, 4H, -Ph-OCH₃); 6.67 – 6.59 (m, 2H, arom.); 6.20 (dd, $J = 13.52, 11.49$ Hz, 1H, (Et)₂N-CH=CH-); 5.12 (d, $J = 2.28$ Hz, 1H, CH-Ph); 4.54 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H, CH-N); 3.66 (s, 3H, O-CH₃); 3.65 – 3.43 (m, 4H, 2 N-CH₂-CH₃); 2.47 (s, 3H, Ph-CH₃); 1.35 – 1.18 (m, 6H, 2 -CH₃).

Darstellung von *cis*-1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-3-(tosylamino)-4-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-3,4-dihydro-2*H*-pyrroliumchlorid (*cis*-153)



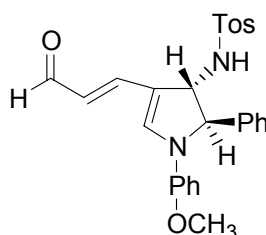
C₃₁H₃₆N₃O₃SCl (566.16)

syn-152 (0.35 g, 0.49 mmol) wird nach AAV4, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Reinigung sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5%). Ausb. 0.31 g, quant., roter Schaum.

IR (cm⁻¹): 3432 (NH), 1586 (C=C), 1333 (-SO₂-N-).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.26 (s, 1H, N-CH=); 7.86 (d, $J = 11.57$ Hz, 1H, CH=N(Et)₂); 7.73 (d, $J = 13.57$ Hz, 1H, =CH-Het.); 7.24, 7.13 (AB-System, $J_{AB} = 8.31$ Hz, 4H, H-Tos); 7.02, 6.75 (AB-System, $J_{AB} = 9.10$ Hz, 4H, H-Ph-OCH₃); 7.01 – 6.86 (m, 3H, arom.); 6.79 – 6.65 (m, 2H, arom.); 6.67 (dd, $J = 13.52, 11.57$ Hz, 1H, Het.-CH=CH-); 5.78, 5.58 (AB-System, $J_{AB} = 9.72$ Hz, 2H, CH-Ph + CH-N); 3.63 (s, 3H, OCH₃); 3.65 – 3.52 (m, 4H, -CH₂-CH₃); 2.38 (s, 3H, Ph-CH₃); 1.36 – 1.16 (m, 6H, -CH₂-CH₃).

Darstellung von *trans*-*N*-[1-(4-Methoxyphenyl)-4-(3-oxopropenyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl]-4-methylbenzolsulfonamid (*trans*-154)



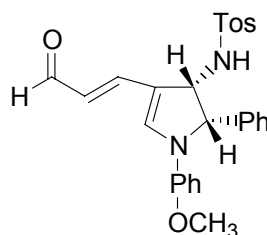
$C_{27}H_{26}N_2O_4S$ (474.57)

trans-153 (0.45 g, 0.79 mmol) wird nach AAV6, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Extraktion mit CH_2Cl_2 . Das Rohprodukt (190 mg) wird sc gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 5 %). Ausb. 0.19 g, 50 %, rot-oranger Schaum.

IR (cm^{-1}): 3062 (CH arom.), 2834 (OCH_3), 2722 (CHO), 1665 (C=O), 1333 ($-SO_2-N-$).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.13 (d, J = 7.80 Hz, 1H, CHO); 7.74 (d, J = 8.30 Hz, 2H, H-Tos); 7.65 (s, 1H, =CH-N); 7.39 – 7.22 (m, 7H, 5H arom.+ 2 H Tos); 7.13 (d, J = 14.86 Hz, 1H, Het.-CH=); 6.85, 6.78 (AB-System, J_{AB} = 9.16 Hz, 4H, H-Ph- OCH_3); 5.52 (d, J = 1.30 Hz, 1H, CH-Ph); 5.09 – 4.94 (m, 1H, NH, austauschbar); 4.72 (dd, J = 14.85, 7.81 Hz, 1H, =CH-CHO); 4.18 (d, J = 5.35 Hz, 1H, CH-N); 3.73 (s, 3H, $-OCH_3$); 2.46 (s, 3H, Ph- CH_3).

Darstellung von cis-N-[1-(4-Methoxyphenyl)-4-(3-oxopropenyl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]-4-methylbenzolsulfonamid (cis-154)



$C_{27}H_{26}N_2O_4S$ (474.57)

cis-153 (0.27 g, 0.48 mmol) wird nach AAV6, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Extraktion mit CH_2Cl_2 . Das Rohprodukt (170 mg) wird sc gereinigt (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 5 %).

Ausb. 0.14 g, 61 %, rot-oranger Schaum

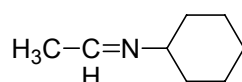
IR (cm^{-1}): 3056 (CH arom.), 2739 (CHO), 1642 (C=O), 1333 ($-SO_2-N-$).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.17 (d, J = 7.78 Hz, 1H, CHO); 7.55 (d, J = 8.32 Hz, 2H, H-Tos); 7.50 (s(br), 1H, =CH-N); 7.33 – 7.20 (m, 5H, arom.); 7.12 (d, J = 15.38 Hz, 1H, =CH-Het.); 7.07 – 7.00 (m, 2H, arom.); 6.78, 6.72 (AB-System, J_{AB} = 9.23 Hz, 4H, H-Ph- OCH_3); 5.54 (dd, J = 15.12, 7.79 Hz, =CH-CHO); 5.43 (d, J = 9.91 Hz, 1H, CH-Ph); 5.30 (dd, J = 10.06, 9.91 Hz, 1H, CH-N); 4.43 (d, J = 10.06 Hz, 1H, NH, austauschbar); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 2.46 (s, 3H, Ph- CH_3).

Hinweis: das ABX-System von CH-Ph , CHN und NH wurde nach erster Ordnung ausgewertet.

3.2.9 Tosylaminosubstituierte Tetrahydropyridine

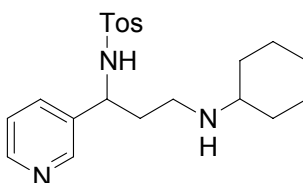
Darstellung von *N*-Ethylidencyclohexylamin (167)



$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ (125.21)

Cyclohexylamin (40 g, 0.40 mol, frisch destilliert) wird unter N_2 auf -20°C gekühlt und gerührt. Man tropft langsam über 15 min frisch destillierten Acetaldehyd (17.80 g, 0.40 mol) zu und rührt weitere 45 min bei -20°C . Nun läßt man die Mischung 15 min bei gleicher Temperatur stehen und gibt 6.10 g wasserfreies Na_2SO_4 zu. Man läßt die Mischung auf RT kommen und saugt ab, der Rückstand wird mit Et_2O gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und abfiltriert. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck destilliert. Das Produkt wird unter Stickstoff im Kühlschrank bis zur weiteren Umsetzung gelagert. Ausb. 31.2 g, 62 %, klare, farblose Flüssigkeit. Analog Lit.¹⁰⁹, analytische Daten entsprechen Lit.^{110, 111}

Darstellung von *N*-(3-Cyclohexylamino-1-pyridin-3-yl-propyl)-4-methyl-benzolsulfonamid (168)



$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (387.54)

Diisopropylamin (0.51 g, 5 mmol) in 5 ml Et_2O abs. wird in einem Dreihalskolben bei -78°C unter N_2 vorgelegt. Es wird *n*-BuLi (3.75 ml einer 1.6 M-Lsg., 6 mmol) zugetropft und die Mischung 15 min bei -78°C belassen. Nun läßt man den Ansatz auf 0°C kommen und rührt weitere 15 min und tropft **167** (0.63 g, 5 mmol) in 4 ml Et_2O zu. Man rührt 10 min und kühlt wieder auf -78°C . Anschließend tropft man **159** (1.30 g, 5 mmol) in 8 ml THF abs. suspendiert zu und spült mit 2 ml Et_2O nach. Man beläßt den Ansatz 10 min bei -78°C und rührt weitere 10 min bei 0°C . Zur Reduktion wird 1 g NaBH_4 in 20 ml EtOH (99 %) zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend wird der Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach wäßriger Aufarbeitung und Extraktion mit

CH₂Cl₂ fällt das Rohprodukt (1.74 g) an. Es wird mit Et₂O versetzt und mit Ultraschall behandelt, der Rückstand wird abgesaugt und mit etwas Et₂O nachgewaschen. Ausb. 1.17 g, 60 %, leicht gelbes Pulver.

Elementaranalyse: Ber. C 65.08 H 7.54 N 10.84

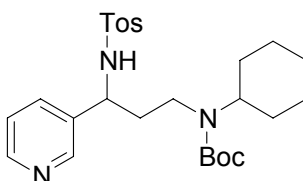
Gef. C 64.69 H 7.50 N 10.79

Smp.: 136 °C

IR (cm⁻¹): 3569 (NH), 3293 (NH), 3046 (CH arom.), 2927 (-CH₂-).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.45 – 8.35 (m, 2H, H₂P + H₆P); 7.68 – 7.49 (m, 3H, H₄P + H₂Ts + H₆Ts); 7.22 – 7.04 (m, 3H, H₅P + H₃Ts + H₅Ts); 4.50 (dd, J = 8.04, 4.87 Hz, 1H, CH-NH-Ts); 4.36 – 2.16 (m, 2H, NH); 2.89 – 2.75 (m, 1H, CH₂-N-Cyclohex.); 2.72 – 2.58 (m, 1H, CH₂-N-Cyclohex.); 2.49 – 2.29 (m, 1H, -CH₂-N-CH); 2.36 (s, 3H, -CH₃); 2.20 – 1.51 (m, 7H, Cyclohex. + -CH₂-); 1.41 – 1.01 (m, 5H, Cyclohex.).

Darstellung von Cyclohexyl-[3-pyridin-3-yl-3-tosylamino-propyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (160)



C₂₆H₃₇N₃O₄S (487.66)

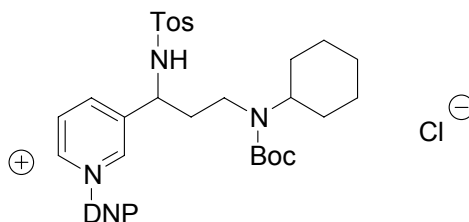
168 (1.12 g, 2.89 mmol) wird mit K₂CO₃ (ca. 200 mg, ca. 1.5 mmol), Di-*tert*-butyl-dicarbonat (0.70 g, 3.20 mmol) einer Spatelspitze DMAP und 15 ml CH₂Cl₂ versetzt und 2.5 h gerührt. Da dc noch Edukt nachzuweisen ist, wird die Reaktionsmischung nochmals mit 0.5 g Di-*tert*-butyl-dicarbonat versetzt und weitere 5 h gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung und Extraktion mit CH₂Cl₂ fallen 1.44 g Rohprodukt an, die sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 2 %) gereinigt werden.

Ausb. 0.89 g, 63 %, gelblicher Schaum.

IR (cm⁻¹): 2932 (-CH₂-), 1686 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.47 – 8.34 (m, 2H, H₂P + H₆P); 7.71 – 7.51 (m, 3H, H₂Ts + H₆Ts + H₄P); 7.21 – 7.11 (m, 3H, H₅P + H₃Ts + H₅Ts); 4.33 (q, J = 6.84 Hz, 1H, CH-NH-Ts); 3.93 – 3.43 (m, 1H, N-CH₂(Cyclohex.)); 3.14 – 2.77 (m, 2H, CH₂-N); 2.69 – 2.42 (m, 1H, NH, austauschbar); 2.36 (s, 3H, -CH₃); 2.01 – 1.49 (m, 6H, -CH₂-); 1.44 (s, 9H, Boc); 1.35 – 0.77 (m, 6H, -CH₂-).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[3-(*N*-cyclohexyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-1-tosylaminopropyl]pyridiniumchlorid (161)



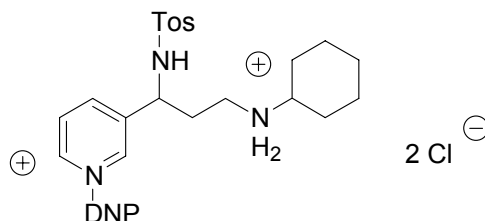
$C_{32}H_{40}N_5O_8SCl$ (690.21)

160 (0.36 g, 0.74 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.48 g, 94 %, brauner Schaum

IR (cm^{-1}): 2932 ($-CH_2-$), 1670 ($C=O$), 1613, 1545, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.33 (s, 1H, H2P); 9.25 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H, H3D); 9.22 – 9.12 (m, 1H, H6P); 8.97 – 8.72 (m, 2H, H4P + H5D); 8.36 – 8.18 (m, 2H, H5P + H6D); 7.72 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H, H2Ts + H6Ts); 7.36 (d, $J = 8.03$ Hz, 2H, H3Ts + H5Ts); 4.62 – 4.43 (m, 1H, $CH-NH-Ts$); 3.74 – 3.37 (m, 1H, $N-CH_{(Cyclohex.)}$); 3.13 – 2.58 (m, 2H, CH_2-N); 2.39 (s, 3H, CH_3); 2.05 – 1.41 (m, 9H, $-CH_2-$); 1.34 (s, 9H, Boc); 1.30 – 0.91 (m, 5H, $-CH_2-$).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(3-cyclohexylamino-1-tosyl-aminopropyl)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (162)



$C_{27}H_{33}N_5O_6SCl_2$ (626.55)

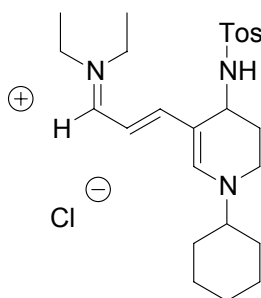
161 (430 mg, 0.62 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.41 g, quant., orange-farbener Schaum

IR (cm^{-1}): 2938 ($-CH_2-$), 1613, 1545, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.42 (s(br), 1H, H2P); 9.22 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H, H3D); 9.19 – 9.11 (m, 1H, H6P); 8.92 – 8.68 (m, 2H, H4P + H5D); 8.26 (d, $J = 8.69$ Hz, 1H, H6D); 8.29 – 8.15 (m, 1H, H5P); 7.76 – 7.64 (m, 2H, H2Ts + H6Ts); 7.39 – 7.22 (m, 2H, H3Ts + H5Ts); 4.84 – 4.76 (m,

1H, $\underline{\text{CH}}$ -NH-Ts); 3.04 – 2.67 (m, 3H, N-CH_(Cyclohex) + -N-CH₂-); 2.37 (s, 3H, -CH₃); 2.03 – 1.56 (m, 6H, -CH₂-); 1.41 – 1.18 (m, 6H, -CH₂-).

Darstellung von 1-Cyclohexyl-5-(3-diethylaminoprop-2-enylen)-4-tosylamino-2,3,4,5-tetrahydropyridiniumchlorid (163)



C₂₅H₃₈N₃O₂SCl (480.10)

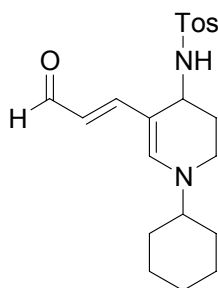
162 (350 mg, 0.56 mmol) wird nach AAV4, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Das Rohprodukt (0.45 g) wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt.

Ausb. 0.29 g, quant., oliv-gelblicher Schaum

IR (cm⁻¹): 3415 (NH), 3067 (CH arom.), 2936 (-CH₂-).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 7.80 (d, J = 8.20 Hz, 2H, H₂Ts + H₆Ts); 7.66 (s, 1H, =CH-N_(Heterocyclus)); 7.64 (d, J = 11.22 Hz, 1H, Et₂N=CH-); 7.44 – 7.37 (m, 2H, H₃Ts + H₅Ts); 7.28 (d, J = 13.28 Hz, 1H, -CH=CH-CH=NEt₂); 6.02 (dd, J = 13.17, 11.73 Hz, 1H, -CH=CH-CH=NEt₂); 4.39 (t, J = 3.06 Hz, 1H, CH-NH-Ts); 3.56 (q, J = 7.22 Hz, 2H, -CH₂-CH₃); 3.50 – 3.33 (m, 5H, -CH₂-CH₃ + N-CH₂- + N-CH_(Cyclohex.)); 2.43 (s, 3H, -CH₃); 1.96 – 1.77 (m, 4H, -CH₂-); 1.76 – 1.38 (m, 8H, -CH₂-); 1.31 (t, J = 7.20 Hz, 3H, -CH₃); 1.26 (t, J = 7.25 Hz, 3H, -CH₃).

Darstellung von 3-(1-Cyclohexyl-4-tosylamino-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)-propenal (164)



C₂₁H₂₈N₂O₃S (388.52)

163 (0.24 g, 0.5 mmol) wird nach AAV6, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Extraktion mit CH_2Cl_2 . Das Rohprodukt (180 mg) wird sc gereinigt (SiO_2 , Essigester). Beim Lösen für die sc Reinigung in Essigester fiel ein Niederschlag (91 mg) aus, bei dem es sich um das Edukt handelte. Ausb. 50 mg, 26 %, gelbe Kristalle.

Elementaranalyse	Ber.	C 64.92	H 7.26	N 7.21
	Gef.	C 64.98	H 7.20	N 7.07

Smp.: 162 °C

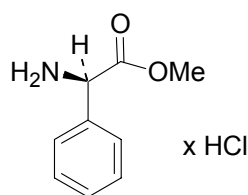
IR (cm^{-1}): 2851 (CHO), 2930 ($-\text{CH}_2-$), 1636 ($\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.02 (d, J = 7.85 Hz, 1H, CHO); 7.78 (d, J = 8.30 Hz, 2H, H2Ts + H6Ts); 7.38 (d, J = 7.90 Hz, 2H, H3Ts + H5Ts); 6.81 (s, 1H, $=\text{C}-\text{CH}-\text{N}$); 6.71 (d, J = 14.89 Hz, 1H, $\text{OHC}-\text{CH}=\text{CH}-$); 4.46 (dd, J = 14.81, 7.88 Hz, $\text{OHC}-\text{CH}=\text{CH}-$); 4.35 (s, 1H, NH, austauschbar); 3.88 – 3.81 (m, 1H, $\text{CH}-\text{NH}-\text{Ts}$); 3.57 – 3.41 (m, 1H, $\text{N}-\text{CH}_{(\text{Cyclohex.})}$); 3.26 – 3.11 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{N}$); 3.11 – 2.93 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{N}$); 2.51 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.49 – 2.31 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 1.75 – 0.99 (m, 10H, $-\text{CH}_2-$).

3.3 Kohlenstoff-Heteroatomaustausch in der Seitenkette

3.3.1 O-Substitution: 1,4-Oxazine

Darstellung von (*R*)- α -Phenylglycinmethylester-hydrochlorid (**178**)

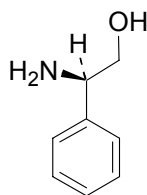


$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$ (201.63)

Zu einer Suspension von 37.80 g (0.25 mol) D-(-)- α -Phenylglycin **177** in 200 ml MeOH wird innerhalb von 15 min bei 0 °C unter Rühren tropfenweise eine Lsg. von 46 ml SOCl_2 gegeben. Man läßt die weiße Suspension auf RT kommen und rührt über Nacht. Man rotiert das Lösungsmittel ab und wäscht den weißen Rückstand mit 300 ml Et_2O . Der Rückstand wird am Ölpumpenvakuum getrocknet. Ausb. 45.46 g, 90 %, weißer Feststoff.

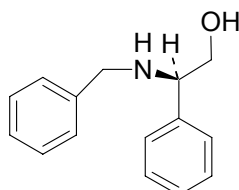
Zur weiteren Umsetzung verwendet man das Rohprodukt.

Analog Lit.¹¹², analytische Daten entsprechen Lit.¹¹³

Darstellung von (*R*)-2-Amino-2-phenyl-ethanol [D-(-)- α -Phenylglycinol] (179**)**

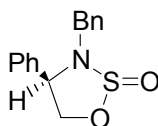
$C_8H_{11}NO$ (137.18)

Eine Lsg. von 21.78 g (0.57 mol) $NaBH_4$ in 340 ml 50 %igem EtOH wird gerührt und auf 0 °C abgekühlt. Man gibt tropfenweise eine Lsg. von **178** (24.2 g, 0.12 mol) in 150 ml 50 %igem EtOH dazu. Die Suspension wird über Nacht bei RT gerührt, 5.5 h unter Rückfluß erhitzt und wieder über Nacht bei RT gerührt. Es bilden sich zwei klare Phasen. Die obere Phase wird abdekantiert und i. Vak. der EtOH abrotiert. Es verbleibt eine wäßrige Lsg.. Die viskose untere Phase wird 3 mal mit 50 ml EtOH extrahiert, die EtOH-Extrakte werden vereinigt und einrotiert. Man erhält ein Öl. Die wäßrige Lsg. der oberen Schicht wird mit dem Öl vereinigt und 4 mal mit je 50 ml EtOAc extrahiert. Die org. Extrakte werden vereinigt, mit 20 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird aus EtOAc / Hexan umkristallisiert. Ausb. 12.96 g, 78 %, farblose Kristalle. Analog Lit.¹¹², analytische Daten entsprechen Lit.¹¹⁴

Darstellung von (*R*)-2-Benzylamino-2-phenyl-ethanol (180**)**

Zu einer Lsg. von 10.26 g (75 mmol) **179** und 11.42 g (75 mmol) DBU in 200 ml Toluol wird innerhalb 30 min 12.83 g (75 mmol) Benzylbromid hinzugegotropft. Die Suspension wird 1 h gerührt, dann werden 200 ml H_2O hinzugefügt. Die Toluol-Phase wird abgetrennt und mit 50 ml H_2O und 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt sc (Et_2O : PE, (8 : 2). Ausb. 11.46 g, 67 %, farblose Kristalle.

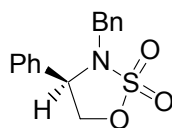
Analyt. Daten entsprechen Lit.¹¹⁵

Darstellung von (*R*)-3-Benzyl-4-phenyl-[1,2,3]oxathiazolidin-2-oxid (175a**)**

$C_{15}H_{15}NO_2S$ (273.35)

Zu einer Lsg. von 11.46 (50.4 mmol) **180** in 630 ml Toluol abs. wird tropfenweise und nacheinander bei 0 °C 15.78 ml (110.88 mmol) Et₃N, dann 4.1 ml frisch destilliertes SOCl₂ während 15 min gegeben. Man läßt auf RT kommen, rührt 2 d, gibt 600 ml Et₂O hinzu, wäscht die org. Phase 3 mal mit 100 ml H₂O, trocknet über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel i. Vak.. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, Et₂O : PE, 1 : 1) gereinigt. Ausb. 7.79 g, 57 %, gelbliches Öl. Das erhaltene Produkt wird sofort im nächsten Schritt weiter umgesetzt. Analog Lit.¹⁰³

Darstellung von (*R*)-3-Benzyl-4-phenyl-[1,2,3]oxathiazolidin-dioxid (**175b**)



C₁₅H₁₅NO₃S (289.35)

Zu einer Lsg. von 9.63 g (35 mmol) **175a** in 57 ml Acetonitril wird bei 0 °C langsam eine Lsg. von 12 mg RuCl₃·H₂O und 11.34 g (53 mmol) NaIO₄ in 57 ml H₂O gegeben. Man läßt den Ansatz auf RT kommen und rührt noch 6 h. Die Mischung wird 2 mal mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, Et₂O : PE, 1 : 1) gereinigt und anschließend aus Isopropanol umkristallisiert. Ausb. 6.77 g, 67 %, farblose Kristalle. Analog Lit.^{103, 104}

Elementaranalyse: Ber. C 62.26 H 5.23 N 4.84

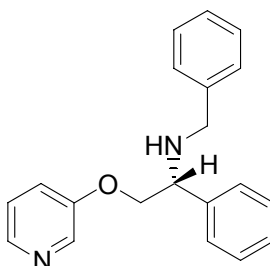
Gef. C 62.13 H 5.36 N 4.84

Smp.: 50–52 °C

IR (cm⁻¹): 1611 (C=C), 1341, 1180 (S=O).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.40 – 7.32 (m, 5H, aromat.); 7.29 – 7.23 (m, 3H, aromat.); 7.23 – 7.18 (m, 2H, aromat.); 4.69 (dd, J = 8.50, 6.89 Hz, 1H, -CHH-O); 4.59 (dd, J = 8.12, 6.96 Hz, 1H, -CHH-O); 4.37 (dd, J = 8.34, 8.34 Hz, 1H, -CH-N), 4.30, 4.11 (AB-System, J_{AB} = 14.55 Hz, 2H, N-CH₂Ph).

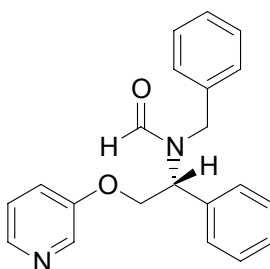
[α]_D²⁰ -75.5° (c 3.19, MeOH).

Darstellung von (R)-N-Benzyl-1-phenyl-2-(pyridin-3-yloxy)-ethylamin (176)C₂₀H₂₀N₂O (304.39)

1.67 g (17.7 mmol) Natrium-3-pyridinolat **174** werden in 15 ml DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 2.89 g (10 mmol) **175b** hinzu und rührt 9 h bei RT. Anschließend wird das DMF abrotiert und 40 ml 20 %ige H₂SO₄ und 35 ml MeOH zugesetzt. Man rührt 3 h bei RT und stellt den Ansatz über Nacht in den Kühlschrank. Am nächsten Tag wird der MeOH abrotiert und portionsweise 15 g Na₂CO₃ zugegeben. Man extrahiert 3 mal mit 80 ml Et₂O. Die Et₂O-Phasen werden 2 mal mit 50 ml 5N-NaOH und 2 mal mit 40 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, rotiert ein und trocknet an der Ölpumpe. Das Produkt fällt dc-rein an und wird nicht weiter gereinigt. Ausb. 2.77 g, 91 %, gelbes Öl.

IR (cm⁻¹): 3280 (-NH-), 3064, 3025 (CH aromat.).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.29 (dd, J = 2.68, 0.75 Hz, 1H, H2P); 8.21 (dd, J = 4.21, 1.72 Hz, 1H, H6P); 7.57 – 7.11 (m, 12H, aromat.); 4.29 – 4.13 (m, 1H, NH-CH-Ph); 4.13 – 3.98 (m, 2H, O-CH₂-); 3.77; 3.63 (AB-System, J = 13.23 Hz, 2H, -CH₂-Ph); 2.19 (s(br), 1H, NH).

[α]_D²⁰ -13.4° (c 2.31, MeOH).**Darstellung von (R)-N-Benzyl-N-[1-phenyl-2-(pyridin-3-yloxy)-ethyl]-formamid (169)**C₂₁H₂₀N₂O₂ (332.40)

0.6 g (2 mmol) **176** werden in 12 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 0.63 ml Reagenz* versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das CH₂Cl₂ wird i.Vak. entfernt und es werden 10 ml H₂O zugesetzt. Man extrahiert 3 mal mit 15 ml EtOAc. Die vereinigten org. Phasen werden zuerst mit 15 ml 5N-NaOH, anschließend mit

15 ml H₂O und schließlich noch 2 mal mit 15 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄, rotiert ein und trocknet an der Ölpumpe. Ausb. 0.65 g, 97 %, zähes, farbloses Öl.

* Reagenz: Gemischtes Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure:

10 ml Acetanhydrid wird bei 0 °C gerührt. Es werden langsam 5 ml Ameisensäure zugetropft. Man belässt 10 min bei 0 °C und erhitzt dann 10 min auf 60 °C. Anschließend wird wieder auf 0 °C gekühlt.

Elementaranalyse: Ber. C 75.88 H 6.06 N 8.43

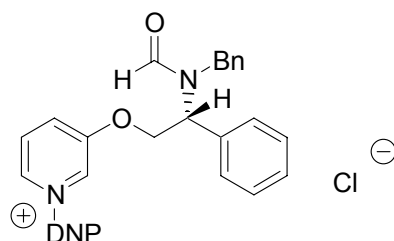
Gef. C 75.54 H 6.02 N 8.33

IR (cm⁻¹): 1734 (C=O), 3064, 3033 (CH aromat.), 1674.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.61 (s, 0.6H, N-CHO eines Rotamers); 8.46 (s, 0.4H, N-CHO eines Rotamers); 8.26 – 8.18 (m, 1H, H6P); 8.14 – 8.08 (m, 1H, H2P); 7.48 – 7.09 (m, 11H, aromat.); 7.09 – 7.02 (m, 1H, aromat.); 5.61 (dd, J = 7.16, 6.84 Hz, 0.4H, N-CH-Ph eines Rotamers); 4.99 (dd, J = 8.89, 4.83 Hz, 0.6H, N-CH-Ph eines Rotamers); 4.77 (d, J = 15.16 Hz, 0.6H, -CH₂- eines Rotamers); 4.53 – 4.04 (m, 3.4H, -CH₂-).

[α]_D²⁰ -81.8° (c 1.65, MeOH).

Darstellung von (R)-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(N-benzylformamido)-2-phenylethoxy]-pyridiniumchlorid (170)



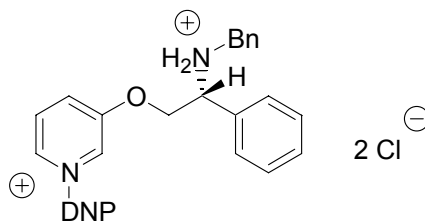
C₂₇H₂₃N₄O₆Cl (534.95)

169 (0.52 g, 1.56 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.74 g, 89 %, brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 3417, 3062 (CH aromat.), 1663 (C=O), 1615, 1543, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.24 – 9.18 (m, 1H, Pyr-DNP, vermutlich H3D); 9.08 – 8.94 (m, 1H, Pyr-DNP, vermutlich H2P); 8.92 – 8.78 (m, 2H, Pyr-DNP, vermutlich H6P + H4P); 8.61 (s, 0.7H, Formyl); 8.50 (s, 0.3H, Formyl); 8.38 – 8.10 (m, 3H, vermutlich H5D, H5P, H6D); 7.43 – 7.28 (m, 5H, aromat.); 7.22 – 7.00 (m, 5H, aromat.); 5.82 – 5.68 + 5.38 – 5.28 (m, 1H, N-CH-Ph); 4.78 – 3.90 (m, 4H, 2 -CH₂-).

Darstellung von (*R*)-1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(2-benzylamino-2-phenylethoxy)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (171)



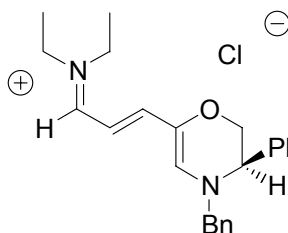
$C_{26}H_{24}N_4O_5Cl_2$ (543.40)

0.95 mmol **170** (0.51 g) werden in 15 ml EtOH gelöst und mit 15 ml HCl konz. versetzt, anschließend wird die Lsg. 66 h unter Rückfluß erhitzt. Der EtOH und die Säure werden unter Vakuum abrotiert. Ausb. 0.59 g, quant., beige-brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3394 (NH), 2948, 2734 (NH_2^+), 1615 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.32 (s, 1H, H2P); 9.22 – 9.18 (m, 1H, H3D); 8.97 – 8.90 (m, 1H, H6P); (8.89 – 8.81 (m, 1H, H4P); 8.65 – 8.51 (m, 1H, H5D); 8.37 – 8.18 (m, 2H, H5P + H6D); 7.70 – 7.30 (m, 10H, arom.); 5.02 – 4.70 (m, 3H, CH_2 -Ph + N-CH-Ph); 4.28, 4.20 (AB-System, J = 13.17 Hz, 2H, CH_2 -O).

Darstellung von (*R*)-4-Benzyl-2-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxaziniumchlorid (172)



$C_{24}H_{29}N_2OCl$ (396.96)

171 (0.29 g, 0.54 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt, Aufarbeitungsmethode A.

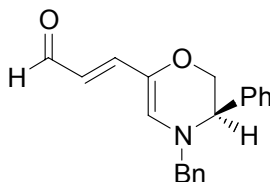
Ausb. 0.18 g, 84 %, gelb-braunes Öl.

IR (cm^{-1}): 3382, 2981, 1732, 1663.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.81 (d, J = 11.91 Hz, 1H, $Et_2N=CH$); 7.77 (s, 1H, N-CH=); 7.40 – 7.23 (m, 6H, arom.); 7.22 – 7.11 (m, 4H, arom.); 7.09 (d, J = 12.91 Hz, 1H, N=C-CH=CH-); 6.03 (dd, J = 12.91, 11.92 Hz, 1H, N=C-CH=CH-); 4.71, 4.43 (AB-System, J = 14.76 Hz, 2H, CH_2 -Ph); 4.61 (X-Teil eines ABX-Systems; dd, J_{AX} = 3.12, J_{BX} = 2.38 Hz, 1H,

$\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$); 4.71, 4.43 (AB-Teil eines ABX-Systems, ddd, $J_{\text{AB}} = 14.76$, $J_{\text{AX}} = 3.12$, $J_{\text{BX}} = 2.38$ Hz, 2H, O- $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH-Ph}$); 3.64 – 3.48 (m, 4H, 2 $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$); 1.34 – 1.15 (m, 6H, 2 $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$).

Darstellung von (*R*)-3-(4-Benzyl-5-phenyl-5,6-dihydro-4*H*-[1,4]oxazin-2-yl)-propenal (173)



$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (305.37)

172 (0.11 g, 0.28 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt, Aufarbeitungsmethode B. Extraktion mit CH_2Cl_2 . Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 3 %). Ausb. 32 mg, 38 %, olivgrünes, zähes Öl.

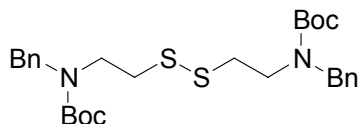
IR (cm^{-1}): 3421, 3031, 2933 (CH), 1661 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.41 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H, CHO); 7.44 – 7.07 (m, 10H, arom.); 6.72 (d, $J = 14.56$ Hz, OHC-CH=CH-); 6.51 (s, 1H, =CH-N); 6.08 (dd, $J = 14.53$, 8.21 Hz, 1H, OHC-CH=CH-); 4.31 – 4.21 (m, 2H, - $\underline{\text{CH}}_2$ -, - $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$); 4.13 – 4.04 (m, 3H, - $\underline{\text{CH}}_2$ -, - $\underline{\text{CH}}\text{-Ph}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +431° (c 0.12, CH_2Cl_2).

3.3.2 S-Substitution: 1,4-Thiazine

Darstellung von [2-(*N*-Benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl]-disulfid (188)



$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (532.76)

Cysteamin-di-HCl **186** (6.76 g, 30 mmol) wird in 25 ml MeOH gelöst und mit *K-tert*-butylat (6.73 g, 60 mmol) in 10 ml MeOH versetzt. Man gibt Benzaldehyd (6.37 g, 60 mmol) dazu und rührt 1 h bei RT. Nun wird mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und NaBH_4 (3.5 g) portionsweise hinzugegeben. Man entfernt das Eisbad und rührt eine weitere halbe Stunde bei RT. Anschließend wird der Ansatz i. Vak. vom MeOH befreit und mit 40 ml H_2O versetzt. Man extrahiert 3 mal mit 40 ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4

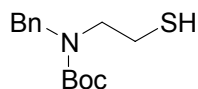
getrocknet und einrotiert. Man erhält 9.88 g eines klaren Öles, das in 40 ml CH_2Cl_2 gelöst wird und mit K_2CO_3 (4.15 g, 30 mmol) und Boc_2O (13.27 g, 60 mmol) versetzt wird. Man rührt 2 h bei RT, gibt 50 ml H_2O hinzu und extrahiert mehrmals mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 15.49 g eines öligen Rohproduktes, das sc (SiO_2 , Et_2O : PE, 1 : 1) gereinigt wird. Man erhält zwei Fraktionen: die erste Fraktion (7.68 g) besteht aus dem Disulfid (R-S-S-R), die zweite Fraktion (5.24 g) besteht aus dem Thiol (R-SH). Das Monomer kann problemlos mit Iod zum Disulfid oxidiert werden (siehe nächster Ansatz). Ausb. (nur Disulfid): 7.68 g, 48 %, farbloses Öl. Analog Lit.^{24, 25, 26}

Disulfid:

IR (cm^{-1}): Film 3066, 3031 (CH aromat.), 1696 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.40 – 7.17 (m, 10H, aromat.); 4.53 – 4.41 (m, 4H, 2 Ph- CH_2 -); 3.55 – 3.26 (m, 4H, N- CH_2 -); 3.00 – 2.52 (m, 4H, 2 S- CH_2 -); 1.49 (s, 9H, Boc).

MS (EI): 533.4 (M_2H^+).

Thiol:**Benzyl-(2-mercaptoethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (187)**

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (267.39)

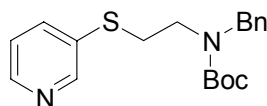
IR (cm^{-1}): Film 3066, 3031 (CH aromat.), 2375 (SH), 1684 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.42 – 7.14 (m, 5H, aromat.); 4.45 (s(br), 2H, - CH_2 -Ph); 3.55 – 3.28 (m, 2H, N- CH_2 -); 2.83 – 2.52 (m, 2H, S- CH_2 -); 1.54 – 1.41 (m, 9H, Boc).

MS (EI): 268.3 (MH^+).

Darstellung von 188 aus dem Thiol 187:

Das Thiol **187** (1.0 g, 3.74 mmol), das im vorherigen Ansatz entstanden ist, wird in 20 ml EtOH gelöst und unter Rühren portionsweise mit K-*tert*-butylat (0.42 g) und einer 0.5 M Iod-Lsg. (4.2 ml) versetzt. Man versetzt mit 40 ml H_2O und extrahiert 4 mal mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Ausb. 1.05 g, quant., gelbliches Öl. Es handelt sich um das Disulfid.

Darstellung von Benzyl-[2-(pyridin-3-ylthio)ethyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (181)C₁₉H₂₄N₂O₂S (344.47)

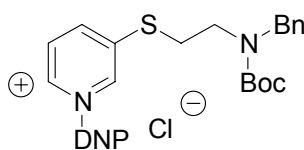
Eine Mischung von 3-Brompyridin (0.95 g, 6 mmol) und 5 ml THF wird unter einer N₂-Atmosphäre über 15 min zu einer Mischung von *n*-BuLi (6 mmol) in 10 ml THF gegeben. Die Temperatur wird dabei zwischen –95 °C und –100 °C gehalten. Nach weiteren 15 min werden 3.20 g (6 mmol) Disulfid **188** in einer Portion unter starkem Rühren zugesetzt. Nach Erwärmen auf –20 °C werden 50 ml H₂O zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (3.35 g) wird sc (SiO₂, Et₂O : PE, 7 : 3) gereinigt. Ausb. 1.37 g, 66 %, gelbliches Öl.

Elementaranalyse: Ber. C 66.25 H 7.02 N 8.13

Gef. C 65.92 H 7.08 N 8.02

IR (cm⁻¹): Film 3031 (CH arom.), 2930 (–CH₂–), 1694 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.54 (dd, J = 2.37, 0.76 Hz, 1H, H2P); 8.45 – 8.38 (m, 1H, H6P); 7.67 – 7.51 (m, 1H, H4P); 7.36 – 7.12 (m, 6H, 5H arom. + H5P); 4.44 (s(br), 2H, CH₂-Ph); 3.49 – 3.24 (m, 2H, N-CH₂); 3.12 – 2.85 (m, 2H, S-CH₂); 1.46 (s, 9H, Boc).

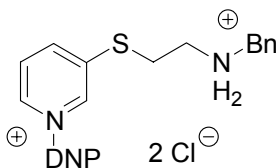
Darstellung von 3-[2-(*N*-Benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-ethylthio]-1-(2,4-dinitrophenyl)-pyridiniumchlorid (182)C₂₅H₂₇N₄O₆SCl (547.02)

181 (1.11 g, 3.22 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.93 g, 53 %, rot-brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 1677 (C=O), 1609, 1543, 1342 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.52 (s(br), 1H, H2P); 9.25 (d, J = 2.43 Hz, 1H, H3D); 9.01 (ddd, J = 6.04, 1.18, 1.17 Hz, 1H, H6P); 8.89 (dd, J = 8.69, 2.48 Hz, 1H, H5D); 8.73 (d, J = 8.73 Hz, 1H, H4P); 8.30 (d, J = 8.67 Hz, 1H, H6D); 8.17 (dd, J = 8.50, 6.02 Hz, 1H, H5P); 7.33 – 7.13 (m, 5H, arom.); 4.49 – 4.36 (m, 2H, –CH₂-Ph); 3.60 – 3.09 (m, 4H, S-CH₂-CH₂-N); 1.26 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 3-(2-Benzylamino-1-ethylthio)-1-(2,4-dinitrophenyl)pyridiniumchlorid- hydrochlorid (183)



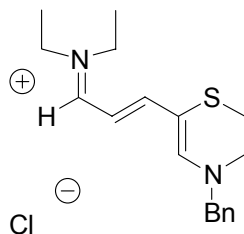
$C_{20}H_{20}N_4O_4SCl_2$ (483.37)

182 (0.88 g, 1.61 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.86 g, quant., braun-gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 2930 (CH), 2361 ($-NH_2^+$), 1609, 1541, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.60 – 9.57 (m, 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.35 Hz, 1H, H3D); 9.07 (ddd, J = 6.08, 1.23, 1.20 Hz, 1H, H6P); 8.91 – 8.84 (m, 1H, H4P); 8.87 (dd, J = 8.71, 2.51 Hz, 1H, H5D); 8.35 (d, J = 8.69, 1H, H6D); 8.24 (ddd, J = 8.45, 6.06, 0.46 Hz, 1H, H5P); 7.55 – 7.46 (m, 2H, aromat.); 7.44 – 7.36 (m, 3H, aromat.); 4.24 – 4.18 (m, 2H, CH_2 -Ph); 3.72 – 3.49 (m, 2H, N- CH_2); 3.44 – 3.30 (m, 2H, S- CH_2).

Darstellung von 4-Benzyl-2-(3-diethylamino-prop-2-enyliden)-5,6-dihydro-2H-1,4-thiaziniumchlorid (184)



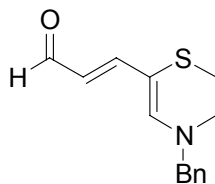
$C_{18}H_{25}N_2SCl$ (336.92)

183 (0.80 g, 1.66 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode A. Ausb. 0.35 g, 66 %, brauner Schaum. Das Produkt ist zu etwa 50 % schon zum Aldehyd hydrolysiert.

Korrigierte Ausb. 74 %.

IR (cm^{-1}): 3029 (CH aromat.), 2934 ($-CH_2-$), 2873 ($-CH_3$).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.97 (s, 1H, N-CH-(Het.)); 7.76 (d, J = 11.72 Hz, 1H, $Et_2N=CH-$); 7.46 (d, J = 12.83 Hz, 1H, $-HC=HC-$ Het.); 7.40 – 7.21 (m, 5H, aromat.); 5.77 (dd, J = 12.81, 11.64 Hz, 1H, $-HC=HC-$ Het.); 4.66 (s, 2H, $-CH_2$ -Ph); 3.65 – 3.43 (m, 6H, 4H 2 N- CH_2 - CH_3 + 2H N- CH_2 (Het.)); 2.89 – 2.83 (m, 2H, S- CH_2); 1.34 – 1.20 (m, 6H, 3 $-CH_2$ - CH_3).

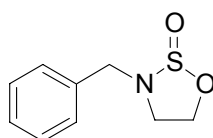
Darstellung von 3-(4-Benzyl-5,6-dihydro-4H-[1,4]thiazin-2-yl)-propenal (185)C₁₄H₁₅NOS (245.34)

184 (0.34 g 1.06 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode B. Extraktion mit CH₂Cl₂. Ausb. 0.27 g, 94 %, brauner Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.	C 68.54	H 6.16	N 5.71
	Gef.	C 68.60	H 6.20	N 5.68

IR (cm⁻¹): 3023 (CH arom.), 2847 (CHO), 1645 (C=O).

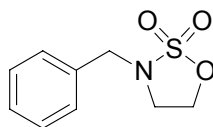
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.39 (d, J = 8.03 Hz, 1H, -CHO); 7.43 – 7.32 (m, 3H, arom.); 7.25 – 7.18 (m, 2H, arom.); 7.08 (d, J = 14.49 Hz, 1H, =CH-Het.); 6.99 (s, 1H, N-CH=); 5.91 (dd, J = 14.48, 8.01 Hz, 1H, OHC-CH=CH-Het.); 4.38 (s, 2H, -CH₂-Ph); 3.54 – 3.47 (m, 2H, N-CH₂-(Het.)); 2.95 – 2.86 (m, 2H, S-CH₂).

3.3.3 N-Substitution: N-Tosyl-Tetrahydropyrazine**Darstellung von 3-Benzyl-[1,2,3]oxathiazolidin-2-oxid (199)**C₉H₁₁NO₂S (197.26)

13.38 g (88.5 mmol) Benzylethanolamin werden in 740 ml Toluol gelöst und unter Rühren bei 0 °C mit 29.4 ml (210 mmol) Triethylamin versetzt. Man tropft 7.6 ml (105 mmol) SOCl₂ über 7 min zu und rührt 2 d bei RT. Nun werden 700 ml Et₂O zugesetzt und 3 mal mit 200 ml H₂O extrahiert. Da sich eine schwer trennbare Emulsion bildet, wird NaCl zugesetzt. Die org. Phase wird 2 mal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Man rotiert ein und trocknet an der Ölpumpe. Das Rohprodukt (16.15 g, 93 %, braunes Öl) ist relativ sauber und wird ohne Reinigung weiter umgesetzt. Für analytische Zwecke wird eine Kleinmenge (1.05 g) sc (SiO₂, CH₂Cl₂) gereinigt. Ausb. 0.3 g, 23 %, gelbliche Kristalle. Analog Lit.¹⁰³

Elementaranalyse:	Ber.	C 54.80	H 5.62	N 7.10
	Gef.	C 54.71	H 5.58	N 7.07
Smp.:		140 °C		
IR (cm ⁻¹):		3064, 3033 (CH arom.), 1057 (-SO-).		
¹ H-NMR (CDCl ₃):		δ (ppm) = 7.42 – 7.27 (m, 5H, arom.); 4.79 (ddd, J = 8.02, 7.37, 3.36 Hz, 1H, -CHH-O); 4.34, 3.97 (AB-System, J _{AB} = 13.52 Hz, 2H, -CH ₂ -Ph); 4.33 (ddd, J = 9.30, 7.98, 7.10 Hz, 1H, -CHH-O); 3.43 (ddd, J = 9.30, 9.17, 7.36 Hz, 1H, -CHH-N); 3.27 (ddd, J = 9.17, 7.10, 3.38 Hz, 1H, -CHH-N).		

Darstellung von 3-Benzyl-[1,2,3]oxathiazolidin-2-dioxid (195)

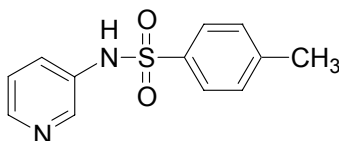


C₉H₁₁NO₃S (213.26)

4.01 g (20.7 mmol) **199** werden in 35 ml Acetonitril gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt eine Lsg. von 12 mg RuCl₃·H₂O und 6.7 g (31.3 mmol) NaIO₄ in 34 ml H₂O dazu und rührt 6.5 h. Anschließend werden 50 ml H₂O zugesetzt und es wird 3 mal mit 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Phasen werden 2 mal mit 50 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, Et₂O / PE, 7 : 3) gereinigt. Ausb. 2.36 g, 53 %, weiße Kristalle. Analog Lit.^{103, 104}

Elementaranalyse:	Ber.	C 50.69	H 5.20	N 6.57
	Gef.	C 50.68	H 5.15	N 6.57
Smp.:		60-61 °C		
IR (cm ⁻¹):		3027 (CH arom.), 1329, 1129 (-SO ₂ -).		
¹ H-NMR (CDCl ₃):		δ (ppm) = 7.42 – 7.30 (m, 5H, arom.); 4.51 (t, J = 6.54 Hz, 2H, -CH ₂ -O); 4.24 (s, 2H, -CH ₂ -Ph); 3.41 (t, J = 6.51 Hz, 2H, -CH ₂ -N).		

Darstellung von N-Pyridin-3-yl-toluol-4-sulfonamid (194)



C₁₂H₁₂N₂O₂S (248.30)

100 mmol (9.41 g) 3-Aminopyridin, 100 mmol (10.12 g) Triethylamin und 80 ml CH_2Cl_2 werden bei 0 °C unter Eiskühlung vorgelegt und mit 100 mmol (19.07 g) Tosylchlorid versetzt. Man rührt 4 h und setzt weitere 1.9 g Tosylchlorid zu. Man rührt über Nacht und setzt 40 ml H_2O zu. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und die CH_2Cl_2 -Phase wird einrotiert. Der Niederschlag (15.24 g) wird mit MeOH gewaschen. Man erhält 13.61 g, 55 %, weiße Kristalle. Die CH_2Cl_2 -Phase (10.21 g) wird sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt, dabei fallen 6.70 g einer weißen kristallinen Verbindung an, bei der es sich um ein Nebenprodukt handelt. Reinigung durch Umkristallisation aus EtOH. Analog Lit.¹¹⁶

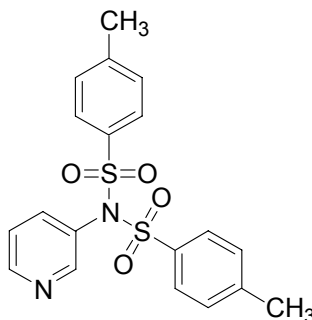
Produkt:

Elementaranalyse: Ber. C 58.05 H 4.87 N 11.28

Gef. C 58.04 H 4.84 N 11.27

IR (cm^{-1}): 3130 (NH), 3073 (CH aromat.), 1358 ($-\text{SO}_2\text{-N-}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 8.19 – 8.15 (m, 2H, H2P + H6P); 7.64 – 7.55 (m, 3H, TosH2 + TosH6 + H4P); 7.30 – 7.22 (m, 3H, TosH3 + TosH5 + H5P); 2.32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

Nebenprodukt:***N*-Tosyl-*N*-Pyridin-3-yl-toluol-4-sulfonamid (194a)**

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (402.49)

Ausb. 3.59 g, 9 %, weiße Kristalle.

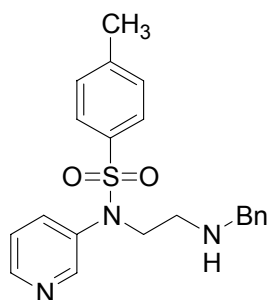
Elementaranalyse: Ber. C 56.70 H 4.51 N 6.96

Gef. C 56.73 H 4.54 N 6.91

Smp.: 187 °C

IR (cm^{-1}): 1360 ($\text{SO}_2\text{-N-}$), 1375 ($-\text{CH}_3$).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 8.66 (dd, J = 4.66, 1.68 Hz, 1H, H6P); 8.23 (dd, J = 2.42, 0.68 Hz, 1H, H2P); 7.83 – 7.75 (m, 4H, TosH2 + TosH6); 7.43 (ddd, J = 8.13, 2.43, 1.70 Hz, 1H, H4P); 7.39 – 7.31 (m, 5H, TosH3 + TosH5 + H5P); 2.48 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

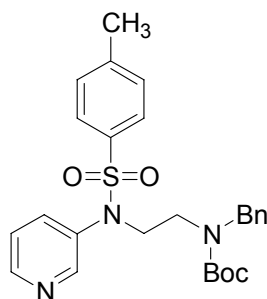
Darstellung von *N*-(2-Benzylaminoethyl)-4-methyl-*N*-(pyridin-3-yl)-benzolsulfonamid (196)

$C_{21}H_{23}N_3O_2S$ (381.49)

194 (1.24 g, 5 mmol) wird in 20 ml DMF gelöst und unter N_2 auf 0 °C gekühlt. Man gibt 400 mg NaH-Suspension (entsprechend 10 mmol NaH) hinzu. Nun werden 6 mmol **195** (1.28 g) in 12 ml DMF zugegeben und der Ansatz wird 4 h gerührt. Man setzt etwa 4 ml NH_4Cl -Lsg. zu und destilliert das DMF ab. Nach Zugabe von 20 ml 20%iger H_2SO_4 und 35 ml MeOH rührt man für 15 h. Nun wird der Ansatz mit H_2O versetzt, mit NaOH alkalisiert und mit EtOAc 4 mal extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden gewaschen, getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (1.97 g, braunes Öl) wird sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 10 %) gereinigt. Ausb. 1.21 g, 63 %, braunes Öl.

IR (cm^{-1}): 3326 (-NH), 1339 ($-SO_2-N-$).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.52 (dd, J = 4.76, 1.56 Hz, 1H, H6P); 8.21 (dd, J = 2.55, 0.74 Hz, 1H, H2P); 7.49 – 7.41 (m, 3H, aromat.); 7.34 – 7.19 (m, 8H, aromat.); 3.74 (s, 2H, CH_2 -Ph); 3.69 (t, J = 6.19 Hz, 2H, Tos-N- CH_2 -), 2.70 (t, J = 6.25 Hz, 2H, Tos-N- CH_2 - $\underline{CH_2}$ -NH); 2.42 (s, 3H, $-CH_3$); 1.99 (s(br), 1H, NH).

Darstellung von *N*-[2-(*N*-Benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-ethyl]-4-methyl-*N*-(pyridin-3-yl)-benzolsulfonamid (189)

$C_{26}H_{31}N_3O_4S$ (481.61)

196 (1.02 g, 2.67 mmol) wird in 14 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 200 mg K_2CO_3 (1.5 mmol), einer Spatelspitze DMAP und 0.64 g Boc_2O (2.94 mmol) versetzt. Man rührt 2 h bei RT, gibt 30 ml H_2O hinzu und extrahiert 4 mal mit 30 ml CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden mit NaCl-Lsg.

gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, Et₂O). Ausb. 0.99 g, 77 %, klares Öl.

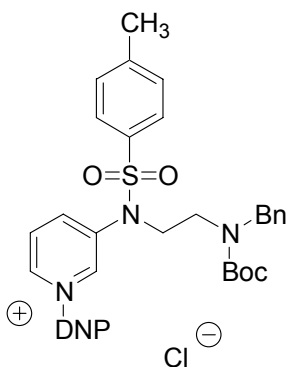
Elementaranalyse: Ber. C 64.84 H 6.49 N 8.72

Gef. C 64.81 H 6.49 N 8.70

IR (cm⁻¹): 1696 (C=O), 1344 (-SO₂-N-).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.51 (dd, J = 4.72, 1.45 Hz, 1H, H6P); 8.30 – 8.10 (m, 1H, H2P); 7.49 – 7.15 (m, 11H, arom.); 4.45 (s(br), 2H, CH₂-Ph); 3.76 – 3.43 (m, 2H, Tos-N-CH₂-CH₂-); 3.42 – 3.24 (m, 2H, Tos-N-CH₂-CH₂-); 2.41 (s, 3H, -CH₃); 1.36 (s(br), 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[N-tosyl-N-[2-(N-benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-ethyl]amino]-pyridiniumchlorid (190)



C₃₂H₃₄N₅O₈ClS (684.16)

Variante I

189 (0.79 g, 1.64 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.15 g, 13 %, brauner Schaum.

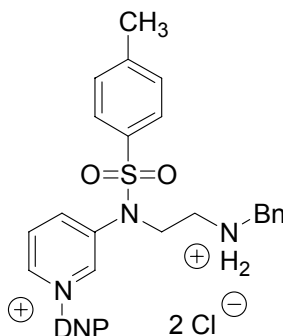
Variante II

189 (0.90 g, 1.87 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt allerdings 94 h. Ausb. 0.86 g, 67 %, brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 1684 (C=O), 1613, 1545, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.34 – 9.30 (m, 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.43 Hz, 1H, H3D); 9.21 – 9.15 (m, 1H, H6P); 8.88 (dd, J = 8.69, 2.49 Hz, 1H, H5D); 8.79 – 8.67 (m, 1H, H4P); 8.31 (dd, J = 8.81, 6.13 Hz, 1H, H5P); 8.28 (d, J = 8.74 Hz, 1H, H6D); 7.56 – 7.09 (m, 9H, arom.); 4.48 – 4.34 (m, 2H, CH₂-Ph); 3.85 – 3.68 (m, 2H, Tos-N-CH₂-); 3.42 – 3.28 (m, 2H, CH₂-CH₂-N-Boc); 2.40 (s, 3H, -CH₃); 1.34 (s(br), 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[N-tosyl-N-(2-N-benzylaminoethyl)amino]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (191)



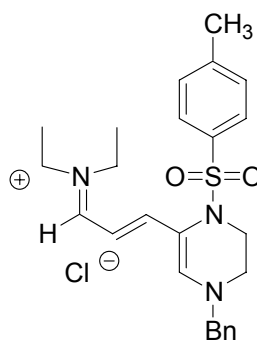
$C_{27}H_{27}N_5O_6SCl_2$ (620.51)

190 (0.81 g, 1.25 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.84 g, quant., brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 2927 ($-CH_2-$), 1611, 1545, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.48 (s (br), 1H, H2P); 9.26 – 9.18 (m, 2H, H3D + H6P); 8.93 – 8.71 (m, 2H, H5D + H4P); 8.54 – 8.30 (m, 2H, H5P + H6D); 7.58 – 7.48 (m, 4H, arom.); 7.45 – 7.36 (m, 5H, arom.); 4.29 – 4.24 (m, 2H, CH_2 -Ph); 4.20 – 4.01 (m, 2H, TosN- \underline{CH}_2 -); 3.41 – 3.32 (m, 2H, TosN- CH_2 - \underline{CH}_2 -N); 2.41 (s, 3H, $-CH_3$).

Darstellung von 1-Benzyl-5-(3-diethylaminoprop-2-enyl)-4-tosyl-2,3,4,5-tetrahydropyraziniumchlorid (192)



$C_{25}H_{32}N_3O_2SCl$ (474.06)

191 (0.81 g, 1.31 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode B.

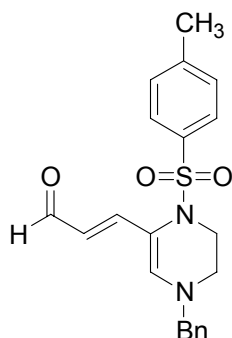
Ausb. 0.66 g, quant., violett-brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 2977, 1638, 1553, 1352 ($-SO_2$ -N-).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.93 (d, $J = 11.82$ Hz, 1H, $Et_2N=CH-$); 7.87 (s, 1H, $N-CH=_{(Het)}$); 7.60 – 7.19 (m, 7H, arom.); 7.45 (d, $J = 13.15$ Hz, 1H, $=HC-Het.$); 7.04 – 6.97 (m, 2H, arom.); 6.39 (dd, $J = 11.82, 13.15$ Hz, 1H, $-HC=HC-Het.$); 4.56 – 4.39 (m, 2H, $-CH_2$ -Ph); 3.75 – 3.54

(m, 6H, 2H TosN-CH₂(Het.) + 4HN-CH₂-CH₃); 2.85 – 2.69 (m, 2H, CH₂-N-Bn(Het.)); 2.37 (s, 3H, -Tos-CH₃); 1.44 – 1.24 (m, 6H, -N-CH₂-CH₃).

Darstellung von 3-[4-Benzyl-1-tosyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazin-2-yl]-propenal (193)



C₂₁H₂₂N₂O₃S (382.48)

192 (0.60 g, 1.27 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode B. Extraktion mit CH₂Cl₂. Ausb. 0.21 g, 43 %, hellbrauner Schaum.

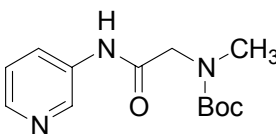
Elementaranalyse:	Ber.	C 65.95	H 5.80	N 7.32
	Gef.	C 65.49	H 5.77	N 7.20

IR (cm⁻¹): 2807 (CHO), 1645 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.40 (d, J = 8.03 Hz, 1H, -CHO); 7.67 – 7.60 (m, 2H, aromat.); 7.34 – 7.20 (m, 5H, aromat.); 7.06 (d, J = 14.99 Hz, 1H, =HC-Het.); 6.97 – 6.90 (m, 2H, aromat.); 6.85 (s, 1H, N-CH=); 6.18 (dd, J = 14.96, 8.03 Hz, 1H, -CH-CHO); 4.21 (s, 2H, -CH₂-Ph); 3.50 (t, J = 5.18 Hz, 2H, Tos-N-CH₂-); 2.79 (t, J = 5.27 Hz, 2H, -CH₂-N-Bn); 2.42 (s, 3H, -CH₃).

3.3.4 N-Substitution: Oxo-Tetrahydropyrazine

Darstellung von Methyl-(pyridin-3-yl-aminocarbonylmethyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (200)



C₁₃H₁₉N₃O₃ (265.31)

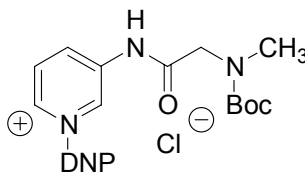
4.37 g (23.1 mmol) Boc-Sarcosin (**205**) wird in 70 ml THF gelöst und bei 0 °C mit 5.0 g (24.33 mmol) DCC versetzt. Man setzt 2.35 g (25 mmol) 3-Aminopyridin in 30 ml THF hinzu und rührt 2 h bei 0 °C und über Nacht bei RT. Am nächsten Tag saugt man ab und wäscht mit Et₂O nach. Die vereinigten Filtrate werden einrotiert und sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH (0 – 20 %)) gereinigt. Das Produkt enthält *N,N*-Dicyclohexylharnstoff, der erst auf der nächsten Stufe entfernt werden kann.

Ausb. 5.55 g, 90 %, farbloses Öl.

IR (cm⁻¹): 1705 (C=O), 1667 (CONH).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H, H2P); 8.35 (d, J = 4.56 Hz, 1H, H6P); 8.29 – 8.16 (m, 1H, H4P); 7.36 – 7.27 (m, 1H, H5P); 4.01 (s, 2H, -CH₂-); 3.70 (s(br), 1H, NH, austauschbar); 3.02 (s, 3H, -CH₃); 1.49 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[(*N*-methyl-*tert*-butoxycarbonylamino)-methyl-carbonylamino]-pyridiniumchlorid (**201**)



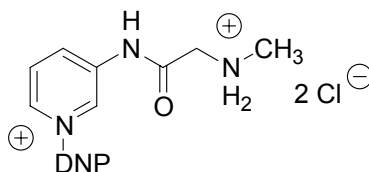
C₁₉H₂₂N₅O₇Cl (467.86)

200 (1.86 g, 6.86 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 2.32 g, 67 %, brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 1688 (C=O), 1615, 1544, 1343 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.83 (s, 1H, H2P); 9.21 (dd, J = 2.46, 0.26 Hz, H3D); 8.94 (d, J = 6.02 Hz, H6P); 8.86 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz); 8.72 – 8.58 (m, 1H, H4P); 8.31 – 8.21 (m, 2H, H6D + H5P); 4.17 (s, 2H, -CH₂-); 2.94, 2.91 (s, 3H, -CH₃, N-Rotamere); 1.41, 1.35 (s, 9H, Boc-Gruppe, N-Rotamere).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(methylaminomethylcarbonylamino)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (**202**)

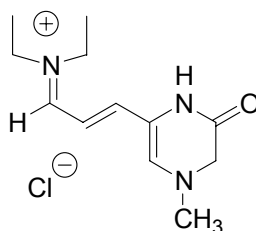


C₁₄H₁₅N₅O₅Cl₂ (404.21)

201 (2.20 g, 4.71 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 2.17 g, quant., gelber Schaum.

IR (cm ⁻¹):	3402 (NH), 1590 (-NH ₂ ⁺), 1613, 1541, 1345 (NO ₂).
¹ H-NMR (CD ₃ OD):	δ (ppm) = 9.74 – 9.71 (m, 1H, arom.); 9.22 (d, J = 2.45 Hz, 1H, H3D); 9.02 (ddd, J = 6.04, 1.36, 1.20 Hz, 1H, H6P); 8.88 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D), 8.80 (ddd, J = 8.76, 2.24, 1.07 Hz, 1H, arom.); 8.32 (dd, J = 8.76, 0.46 Hz, 1H, arom.); 8.30 (d, J = 8.64 Hz, 1H, H6D); 4.20 (s, 2H, -CH ₂ -); 2.82 (s, 3H, -CH ₃).

Versuchte Darstellung von 5-(3-Diethylaminoprop-2-enyliden)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyraziniumchlorid (203)



C₁₂H₂₀N₃OCl (257.76)

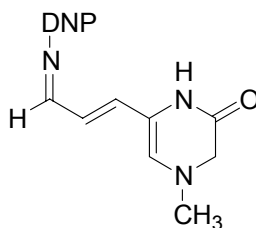
Variante I

202 (0.5 g, 1.24 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Es wird einrotiert, mit 20 ml H₂O versetzt und 4 mal mit EtOAc extrahiert. Die wäßrige Phase wird einrotiert. Man erhält 0.49 g einer schwarzen, kristallinen Substanz, bei der es sich überwiegend um HNEt₂·HCl handelt.

Variante II

202 (0.20 g, 0.5 mmol) wird in 1 ml MeOH und 10 ml *n*-BuOH gelöst und mit 0.4 ml HNEt₂ versetzt. Man erhitzt unter Rückfluß und verfolgt den Reaktionsverlauf dc. Es bildet sich kein einheitliches Produkt.

Versuchte Darstellung von *N*-[3-(4-Methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin-2-yl)-prop-2-enyliden]-2,4-dinitroanilin (204)

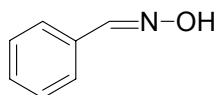


C₁₄H₁₅N₅O₅ (333.30)

202 (0.2 g, 0.5 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Man erhält 30 mg einer braunen, öligen Masse, bei der es sich nach dc Untersuchung um ein uneinheitliches Gemisch handelt.

3.3.5 2,5-Dihydroisoxazole

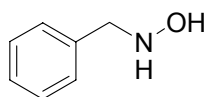
Darstellung von Benzaldehydoxid (211)



C₇H₇NO (121.14)

Nach Lit.^{117, 118}, analytische Daten entsprechen Lit.¹¹⁹

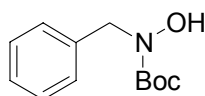
Darstellung von *N*-Benzylhydroxylamin (212)



C₇H₉NO (123.15)

Aus **211** nach Lit.^{120, 121}, analytische Daten entsprechen. Lit.¹²⁰

Darstellung von *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-benzylhydroxylamin (213)

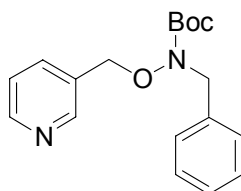


C₁₂H₁₇NO₃ (223.27)

Aus **212** nach Lit.¹²², analytische Daten entsprechen.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.36 – 7.27 (m, 5H, arom.); 7.26 (s(br), 1H, OH); 4.65 (s, 2H, -CH₂-); 1.47 (s, 9H, Boc).

Darstellung von Benzyl-[(pyridin-3-yl)methoxy]-carbamidsäure-*tert*-butylester (206)



C₁₈H₂₂N₂O₃ (314.38)

Variante I

213 (0.45 g, 2 mmol) wird in 15 ml DMF gelöst und bei 0 °C unter N₂-Atmosphäre vorgelegt. Man rührt und gibt langsam 160 mg einer 60 %igen NaH-Suspension (entsprechend 96 mg NaH) hinzu. Nach 15 min gibt man **57** (0.5 g, 2 mmol) dazu. Man rührt 30 min bei 0 °C und arbeitet wässrig auf.

Es wird 4 x mit Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄. Im erhaltenen Rohprodukt ist kein Produkt zu erkennen.

Variante II

213 (0.45 g, 2 mmol) wird in DMF gelöst und bei 0 °C unter N₂-Atmosphäre vorgelegt. Man gibt vorsichtig 160 mg NaH-Suspension (entsprechend 96 mg NaH) hinzu. Nach 15 min gibt man sehr langsam über 1.25 h eine Suspension von **57** (0.5g, 2 mmol) hinzu. Nachdem alles zugetropft ist läßt man auf RT kommen und rührt über Nacht (16 h). Zur Aufarbeitung werden etwa 100 ml H₂O zugesetzt und die Mischung wird 4 mal mit Et₂O extrahiert. Das erhaltene Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0-10 %) gereinigt. Ausb. 0.45 g, 72 %, braunes Öl. Es handelt sich um das gewünschte Produkt.

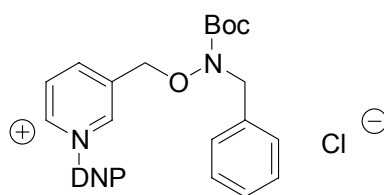
Elementaranalyse: Ber. C 68.77 H 7.05 N 8.91

Gef. C 68.86 H 7.02 N 9.04

IR (cm⁻¹): 2932 (-CH₂-), 1717 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.52 (dd, J = 4.86, 1.71 Hz, 1H, H6P); 8.43 – 8.41 (m, 1H, H2P); 7.60 – 7.54 (m, 1H, H4P); 7.37 – 7.28 (m, 5H, aromat.); 7.23 (ddd, J = 7.73, 4.84, 0.87 Hz, 1H, H5P); 4.68 – 4.65 (m, 2H, Pyr-CH₂-); 4.57 (s, 2H, -CH₂-Ph); 1.50 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[(N⁷-benzyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)oxymethyl]-pyridiniumchlorid (**207**)



C₂₄H₂₅N₄O₇Cl (516.94)

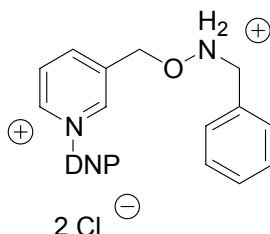
206 (1.39 g, 4.42 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 1.31 g, 57 %, braun-oranger Schaum.

IR (cm⁻¹): 1717 (C=O), 1611, 1541, 1346 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.29 – 9.26 (m, 1H, H2P); 9.23 (d, J = 2.35 Hz, 1H, H3D); 9.21 (ddd, J = 6.18, 1.36, 1.36 Hz, 1H, H6P); 8.88 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.82 (ddd, J = 8.12, 1.68, 1.28 Hz, 1H, H4P); 8.28 (ddd, J = 8.11, 6.17, 0.45 Hz, 1H, H5P); 8.21 (dd, J = 8.68, 0.21 Hz,

1H, H6D); 7.31 – 7.18 (m, 5H, arom.); 5.09 (s, 2H, O-CH₂); 4.63 (s, 2H, N-CH₂-Ph); 1.40 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(benzylaminooxymethyl)pyridiniumchlorid-hydrochlorid (208)



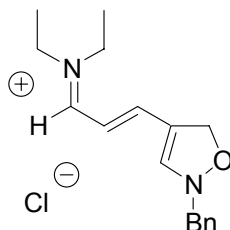
C₁₉H₁₈N₄O₅Cl₂ (453.28)

207 (1.31 g, 2.53 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 1.32 g, quant., orangefarbener Schaum.

IR (cm⁻¹): 2570 (-NH₂⁺-), 1613, 1545, 1344 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.44 (s(br), 1H, H2P); 9.28 (d, J = 6.07 Hz, 1H, H6P); 9.24 (d, J = 2.45 Hz, 1H, H3D); 8.92 – 8.85 (m, 1H, H4P); 8.89 (dd, J = 8.63, 2.46 Hz, 1H, H5D); 8.40 – 8.31 (m, 1H, H5P); 8.34 (d, J = 8.62 Hz, 1H, H6D); 7.54 – 7.47 (m, 2H, arom.); 7.43 – 7.36 (m, 3H, arom.); 5.46 – 5.43 (m, 2H, O-CH₂-); 4.50 (s, 2H, N-CH₂-Ph).

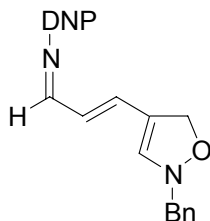
Versuchte Darstellung von 2-Benzyl-3-(3-diethylaminoprop-2-enyliden)-4,5-dihydro-isoxazoliumchlorid (209)



C₁₇H₂₃N₂OCl (306.83)

208 (1.22 g, 2.69 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt, der Ansatz wird mit H₂O versetzt und 3 mal mit EtOAc extrahiert. Sowohl die wäßrige, als auch die vereinigten org. Phasen werden einrotiert. In der wäßrigen Phase findet man lediglich Diethylamin-HCl. In der org. ist ein uneinheitliches Produktgemisch zu finden.

Versuchte Darstellung von *N*-[3-(2-Benzyl-2,5-dihydro-isoxazol-4-yl)-prop-2-enyliden]-2,4-dinitroanilin (210)

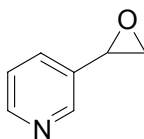


$C_{19}H_{16}N_4O_5$ (380.36)

208 (0.45 g, 1 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Man kann kein einheitliches Produkt gewinnen.

3.3.6 5,6-Dihydro-2*H*-[1,2]oxazine

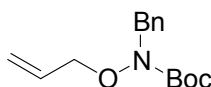
Darstellung von 3-Oxiranyl-pyridin (216)



C_7H_7NO (121.14)

analog Lit.^{123, 124}, vgl. auch Lit.¹²⁵, analytische Daten entsprechen Lit.¹²³

Darstellung von Benzyl-(prop-2-enyloxy)-carbamidsäure-*tert*-butylester (218)



$C_{15}H_{21}NO_3$ (263.33)

Variante I

213 (1 g, 4.48 mmol) wird in 10 ml DMF gelöst und unter N_2 bei 0 °C portionsweise mit 90 mg NaH (6.27 mmol, entspr. 150 mg Suspension) versetzt. Es wird 15 min gerührt und anschließend 3-Brom-1-propen (540 mg, 4.48 mmol) in 5 ml DMF über 1.5 h zutropfen. Nach weiteren 15 h Rühren bei RT werden 250 ml H_2O zugesetzt und es wird 4 x mit 90 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , CH_2Cl_2). Man erhält 0.34 g eines gelblichen Öles, bei dem es sich um ein Gemisch aus Produkt und Benzaldehyd handelt.

Variante II

213 (224 mg, 1 mmol) wird in 5 ml DMF gelöst, mit K_2CO_3 (0.69 g, 5 mmol) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Es wird langsam eine Lsg. von 3-Brom-1-propen (121 mg, 1 mmol) in 3 ml DMF zugetropft und 24 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 100 ml H_2O versetzt und 4 x mit 30 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , CH_2Cl_2). Ausb. 0.19 g, 72 %, dünnflüssiges klares Öl.

Variante III

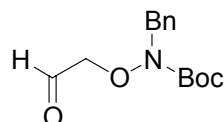
213 (224 mg, 1 mmol) wird in 5 ml DMF gelöst und bei 0 °C unter N_2 mit K-*tert*-butylat (123 mg, 1.1 mmol) versetzt. Man rührt 15 min und tropft 3-Brom-1-propen (121 mg, 1 mmol) in 3 ml DMF langsam zu. Nach 1 h wird der Ansatz auf RT gebracht und weitere 24 h bei RT gerührt. Es werden 100 ml H_2O zugegeben und es wird 3 x mit 30 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgt sc (SiO_2 , CH_2Cl_2). Ausb. 0.20 g, 76 %, dünnflüssiges klares Öl.

Elementaranalyse Ber. C 68.42 H 8.04 N 5.32

Gef. C 68.35 H 8.17 N 5.74

IR (cm^{-1}): Film 3067, 3033 (CH arom.), 1703 (C=O).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.38 – 7.22 (m, 5H, arom.); 5.97 – 5.78 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{R}$); 5.28 – 5.24 (m, 0.5H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{R}$); 5.22 – 5.16 (m, 1.5 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{R}$); 4.61 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.25 – 4.23 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4.22 – 4.20 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 1.48 (s, 9H, Boc).

Darstellung von Benzyl-(2-oxo-ethoxy)-carbamidsäure-*tert*-butylester (219)

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (265.31)

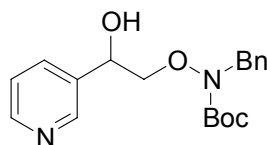
218 (1.32 g, 5.03 mmol) wird in 40 ml CH_2Cl_2 und 8 ml MeOH gelöst und mit einem Aceton / Trockeneisbad auf –78 °C gekühlt. Es wird 30 min (bzw. bis die Lsg. blau gefärbt ist) Ozon und anschließend 10 min Sauerstoff eingeleitet. Anschließend werden 5 ml $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ zugetropft und der Ansatz wird 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 ml H_2O zugegeben und es wird 3 x mit je 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen,

über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt ist mit Dimethylsulfid verunreinigt, das sich so nicht abtrennen lässt. Da es jedoch die weitere Umsetzung nicht stört, wird das Rohprodukt weiterverwendet. Ausb. 0.83 g, 62 %, klares Öl. Analog Lit.^{28, 29}

IR (cm⁻¹): Film 3066, 3033 (CH arom.), 1709 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.64 (t, J = 1.42 Hz, 1H, CHO); 7.40 – 7.25 (m, 5H, arom.); 4.68 (s, 2H, CH₂-Ph); 4.28 (d, J = 1.41 Hz, 2H, O-CH₂-CHO); 1.48 (s, 9H, Boc).

Versuchte Darstellung von [2-(3-Pyridinyl-2-hydroxyethoxy)-carbaminsäure-*tert*-butylester (214)



C₁₉H₂₄N₂O₄ (344.40)

Variante I

213 (223 mg, 1 mmol) wird in 3 ml DMF gelöst und unter N₂ auf 0 °C gekühlt. Es werden etwa 48 mg NaH (3.34 mmol, entspr. 80 mg 60 %iger Suspension) portionsweise zugegeben und anschließend wird **216** (121 mg, 1 mmol) in 3 ml DMF gelöst langsam über 2 h zugetropft. Nun wird der Ansatz auf RT gebracht und 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 150 ml H₂O versetzt und 4 x mit 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird so (SiO₂, DCM + MeOH, Gradient) gereinigt. Es fallen zwei Fraktionen an. Die erste (10 mg) weist einen intensiven Geruch nach Mandeln auf, es handelt sich um Benzaldehyd. Bei der zweiten Fraktion (100 mg) handelt es sich laut NMR-spektroskopischer Untersuchung um das Edukt.

Variante II

213 (223 mg, 1 mmol) wird in 5 ml DMF gelöst und bei RT mit K₂CO₃ (0.69 g, 5 mmol) versetzt. Die Mischung wird 15 min gerührt. Anschließend wird eine Lsg. von **216** (121 mg, 1 mmol) in 3 ml DMF langsam zugetropft. Der Ansatz wird 20 h bei RT gerührt. Nachdem keine Veränderung erkennbar ist, wird weitere 24 h auf etwa 100 °C erhitzt. Nun wird mit 150 ml H₂O versetzt und 4 x mit 50 ml Et₂O extrahiert. Die org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird so (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH,

9 : 1) gereinigt. Es fallen zwei Fraktionen an (ca. 10 mg bzw. ca. 20 mg), bei denen es sich laut NMR-spektroskopischer Untersuchung um uneinheitliche Gemische handelt.

Variante III

213 (223 mg, 1 mmol) wird bei 0 °C in 5 ml DMF gelöst und mit K-*tert*-butylat (123 mg, 1.1 mmol) versetzt. Es wird 15 min gerührt und eine Lsg. von **216** (121 mg, 1 mmol) in 3 ml DMF langsam zugetropft. Nach 1 h wird der Ansatz zuerst auf RT gebracht, 23 h gerührt und anschließend für weitere 24 h auf 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit 150 ml H₂O versetzt und 4 x mit 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 9 : 1) gereinigt. Es fallen zwei Fraktionen an (ca. 20 mg bzw. ca. 30 mg), bei denen es sich laut NMR-spektroskopischer Untersuchung um uneinheitliche Gemische handelt.

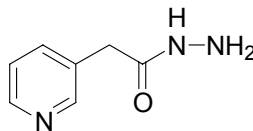
Variante IV

C₁₉H₂₄N₂O₄ (344.40)

n-BuLi (5 mmol, 3.125 ml einer 1.6 M Lsg.) und 10 ml Et₂O abs. werden bei –95 °C unter N₂ in einem 50 ml-Dreihalskolben vorgelegt. Eine Lsg. von 3-Brompyridin (745 mg, 4.71 mmol) in 5 ml Et₂O abs. wird über 5 min zugetropft. Anschließend wird 25 min bei –95 °C gerührt. Nun wird der Aldehyd **219** (1 g, 3.77 mmol) in 10 ml Et₂O gelöst über 15 min zugetropft. Man rührt weitere 15 min, läßt den Ansatz auf –60 °C kommen, gibt 1 ml Eisessig in 5 ml Et₂O zu und läßt auf RT kommen. Es werden 30 ml H₂O und ges. Na₂CO₃-Lsg. zugegeben und es wird 4 x mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt (1.18 g eines braun-orangen Öles) wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 2 %) gereinigt. Man erhält ein komplexes Gemisch, in dem das gewünschte Produkt nicht enthalten ist.

3.3.7 1,4-Dihydro-2H-pyridazine

Darstellung von 3-Pyridyl-essigsäurehydrazid (226)

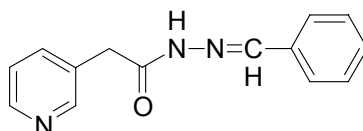


C₇H₉N₃O (151.17)

analog Lit.^{126, 127, 128} analytische Daten entsprechen Lit.^{126, 127}

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.47 – 8.45 (m, 1H, H2P); 8.41 (dd, J = 4.92, 1.62 Hz, 1H, H6P); 7.82 – 7.75 (m, 1H, H4P); 7.38 (ddd, J = 7.89, 4.92, 0.84 Hz, 1H, H5P); 3.51 (s(br), 2H, -CH₂-Ph).

Darstellung von 3-Pyridyl-essigsäure-benzyliden-hydrazid (227)

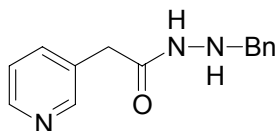


C₁₄H₁₃N₃O (239.27)

Analog Lit.^{129, 130}, analytische Daten entsprechen Lit.^{129, 130}

¹H-NMR (CD₃OD): Die Substanz liegt als E/Z-Gemisch vor (ca. 1 : 1). δ (ppm) = 8.53 – 8.46 (m, 1H, H2P); 8.40 (dd, J = 4.92, 1.60 Hz, 0.5 H, H6P); 8.36 (dd, J = 4.92, 1.60 Hz, 0.5H, H6P); 8.09 (s, 0.5H, N=CH-); 7.91 (s, 0.5H, N=CH-); 7.85 (m, 1H, arom.); 7.75 – 7.62 (m, 2H, arom.); 7.41 – 7.31 (m, 4H, arom.); 4.10 (s, 1H, -CH₂-Pyr); 3.65 (s, 1H, -CH₂-Pyr).

Darstellung von 3-Pyridyl-essigsäure-N'-benzyl-hydrazid (228)



C₁₄H₁₅N₃O (241.29)

Analog Lit.¹³⁰

Variante I (Pd/C)

227 (1.20 g, 5 mmol) wird in 30 ml EtOH gelöst und im Autoklaven mit 1.5 g Pd/C-Kat. (10 %) versetzt. Man hydriert 3 h bei 70 °C und 40 bar unter H₂-Atmosphäre. Es wird abfiltriert, mit EtOH nachgewaschen und einrotiert. Man erhält 0.79 g eines klaren Öles. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$, 0 – 5 %) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt, jedoch nicht vollkommen sauber. Ausb. 0.27 g, 22 %, weiße Kristalle.

Variante II (Pd/C)

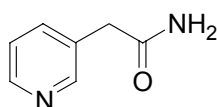
227 (1.20 g, 5 mmol) wird in 30 ml EtOH gelöst und im Autoklaven mit 1.5 g Pd/C-Kat. (10 %) versetzt. Man hydriert 3 h bei RT und 40 bar und erhitzt dann auf 60 °C für 1 h bei 40 bar. Es entsteht nicht das gewünschte Produkt, sondern zum Tetrahydropyridin reduzierte Verbindungen.

Variante III (Pd/C)

227 (1.20 g, 5 mmol) wird in 30 ml EtOH gelöst und im Autoklaven mit 1.5 g Pd/C-Kat. (10 %) versetzt. Man hydriert 1.75 h bei 60 °C und 5 bar. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$, 0 – 10 %) gereinigt. Es entsteht nicht das gewünschte Produkt, sondern Verbindungen, die teilweise zum Tetrahydropyridin reduziert sind.

Variante IV (RaNi)

227 (0.5 g, 2.09 mmol) wird in 15 ml EtOH gelöst und im Autoklaven mit etwa 0.2 g RaNi versetzt. Man hydriert anfangs für 2 h bei RT und 10 bar, erhöht dann den Druck für weitere 2 h auf 40 bar und erhitzt dann auf 70 °C bei 40 bar. Nachdem dc immer noch keine Veränderung festzustellen ist wird für 66 h bei 70 °C und 40 bar hydriert. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$, 0 – 10 %) gereinigt. Ausb. 150 mg, 53 %, einer weißen kristallinen Substanz, bei der es sich um folgende Verbindung handelt:



228A

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (136.15)

Analytische Daten entspr. Lit.⁸³

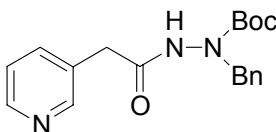
Variante V (Pd/C)

227 (2.39 g, 10 mmol) wird in 30 ml EtOH gelöst und im Autoklaven mit 3 g PdC-Katalysator (10 %) versetzt. Man hydriert 1 h bei 70 °C und 40 bar. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$, 0 – 5 %) gereinigt. Man erhält 140 mg eines Gemisches aus gewünschtem Produkt und einer weiteren Substanz, die nicht identifiziert werden konnte.

Variante VI (Pt)

227 (1.0 g, 4.18 mmol) wird in 30 ml EtOH gelöst und im Autoklaven mit etwa 0.3 g Pt-Aktivkohle-Katalysator versetzt. Man hydriert 5 h bei 70 °C und 40 bar. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 6 %) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt. Ausb. 0.26 g, 26 %, weiße Kristalle. Analytische Daten entsprechen Lit.¹³⁰

Darstellung von Darstellung von 3-Pyridyl-essigsäure-*N'*-benzyl-*N'*-*tert*-butoxycarbonylhydrazid (220)



C₁₉H₂₃N₃O₃ (341.40)

228 (0.21 g, 0.87 mmol) wird in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit Boc₂O (210 mg, 0.96 mmol), einer Spatelspitze DMAP und K₂CO₃ (0.06 g, 0.435 mmol) versetzt. Man rührt 2 h bei RT, setzt 20 ml H₂O zu und extrahiert 4 mal mit 25 ml CH₂Cl₂. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, EtOAc) gereinigt. Ausb. 0.36 g, 88 %, weiße Kristalle.

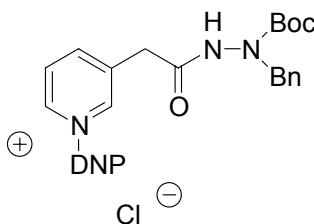
Elementaranalyse:	Ber.	C 66.84	H 6.79	N 12.31
	Gef.	C 67.12	H 6.92	N 11.96

Smp.: 101 °C

IR (cm⁻¹): 3067 (NH), 1688 (C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.29 (s(br), 1H, NH, austauschbar); 8.44 – 8.37 (m, 2H, H2P + H6P); 7.60 (ddd, J = 7.80, 2.00, 1.95 Hz, 1H, H5P); 7.36 – 7.16 (m, 6H, 5H aromat. + H4P); 4.45 (s(br), -CH₂-Ph); 3.38 (s, 2H, Pyr-CH₂); 1.44 – 1.17 (m, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[(*N'*-benzyl-*N'*-*tert*-butoxycarbonylhydrazino)-2-oxoethyl]pyridiniumchlorid (221)



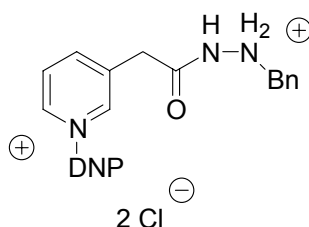
C₂₅H₂₆N₅O₇Cl (543.96)

220 (0.20 g, 0.59 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.28 g, 88 %, rotbrauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 3378 (NH), 1717 (C=O), 1616, 1545, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.31 – 9.26 (m, 1H, H2P); 9.27 (dd, J = 2.47, 0.16 Hz, 1H, H3D); 9.23 (ddd, J = 6.20, 1.32, 1.32 Hz, 1H, H6P); 8.92 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.84 – 8.76 (m, 1H, H4P); 8.33 (ddd, J = 8.12, 6.15, 0.49 Hz, H5P); 8.29 (d, J = 8.67 Hz, 1H, H6D); 7.41 – 7.21 (m, 5H, arom.); 4.62 (s(br), 2H, -CH₂-Ph); 3.90 (s(br), 2H, Pyr-CH₂-); 1.45 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(N'-benzylhydrazino)-2-oxoethyl]pyridinium-chlorid-hydrochlorid (222)



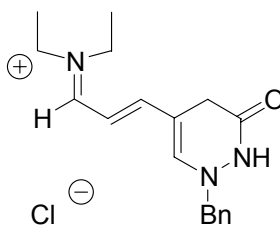
C₂₀H₁₉N₅O₅Cl₂ (480.30)

221 (0.25 g, 0.46 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.23 g, quant., orange-farbener Schaum.

IR (cm⁻¹): 3405 (NH), 1703 (C=O), 1613, 1545, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.31 – 9.25 (m, 1H, H2P); 9.30 (d, J = 2.45 Hz, 1H, H3D); 9.21 (ddd, J = 6.19, 1.29, 1.29 Hz, 1H, H6P); 8.93 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.76 (ddd, J = 8.22, 1.62, 1.26 Hz, 1H, H4P); 8.34 (ddd, J = 8.12, 6.12, 0.39 Hz, 1H, H5P); 8.28 (d, J = 8.69, 1H, H6D); 7.52 – 7.38 (m, 5H, arom.); 4.36 (s, 2H, -CH₂-Ph); 4.04 (s, 2H, Pyr-CH₂-).

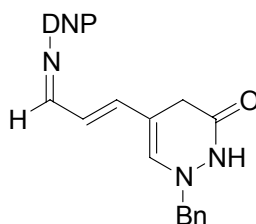
Versuchte Darstellung von 1-Benzyl-5-(3-diethylaminoprop-2-enyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridaziniumchlorid (223)



C₁₈H₂₄N₃OCl (333.86)

222 (0.21 g, 0.44 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Außer Diethylamin-HCl kann kein Produkt isoliert werden.

Versuchte Darstellung von 1-Benzyl-5-[3-(2,4-dinitrophenylimino)-prop-2-enyl]-1,4-dihydro-2H-pyridazin-3-on (224)

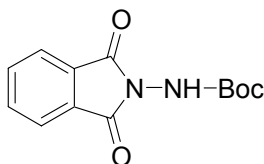


$C_{20}H_{17}N_5O_5$ (407.39)

222 (0.20 g, 0.42 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Es entsteht ein unübersichtliches Produktgemisch.

3.3.8 2,5-Dihydropyridazine

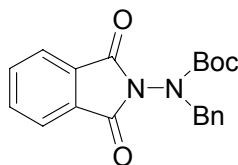
Darstellung von *N*-*tert*-Butyloxycarbonylaminophthalimid (235)



$C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262.26)

Analog Lit.³¹, analytische Daten entsprechen Lit.^{131, 37}.

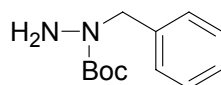
Darstellung von *N*-Benzyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylaminophthalimid (236)



$C_{20}H_{20}N_2O_4$ (352.38)

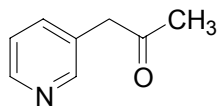
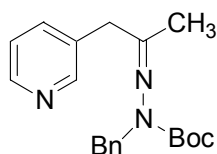
Nach Lit.^{37, 132}, analytische Daten entsprechen Lit.³⁷

Darstellung von 1-Benzyl-1-*tert*-butoxycarbonylhydrazin (237)



$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222.28)

Nach Lit.^{37, 132}, analytische Daten entsprechen Lit.³⁷

Darstellung von Pyridin-3-ylaceton (239**)**C₈H₉NO (135.16)Nach Lit.³⁸, analytische Daten entsprechen Lit.^{38, 133}**Darstellung von *N*-Benzyl-*N'*-[1-(pyridin-3-yl)-prop-2-yliden]-hydrazincarboxylsäure-*tert*-butylester (**229**)**C₂₀H₂₅N₃O₂ (339.43)*Variante I*

239 (0.50 g, 3.70 mmol) und **237** (0.82 g, 3.70 mmol) werden mit 15 ml EtOH 5 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und sc (SiO₂, EtOAc) gereinigt. Das Produkt ist noch mit restlichem **239** verunreinigt. Ausb. 0.44 g, ca. 35 %, farbloses Öl.

Variante II

239 (0.48 g, 3.55 mmol) und **237** (0.95 g, 4.26 mmol) werden mit 15 ml EtOH unter Rückfluß erhitzt. Nach 16.5 h gibt man nochmals 0.2 g, (0.9 mmol) **237** dazu und erhitzt weitere 5 h. Nun wird der Ansatz i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und sc (SiO₂, EtOAc) gereinigt. Es handelt sich um das gewünschte Produkt. Ausb. 1.05 g, 87 %, farbloses Öl.

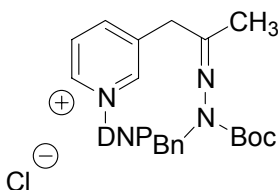
Elementaranalyse:	Ber.	C 70.77	H 7.42	N 12.38
-------------------	------	---------	--------	---------

Gef.	C 70.46	H 7.57	N 12.42
------	---------	--------	---------

IR (cm ⁻¹):	2930 (-CH ₂ -), 1696 (C=O).
-------------------------	--

¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ (ppm) = 8.46 (dd, J = 4.81, 1.68 Hz, 1H, H6P); 8.41 (dd, J = 2.28, 0.67 Hz, 1H, H2P); 7.38 – 7.31 (m, 2H, arom.); 7.30 – 7.23 (m, 4H, arom.); 7.15 (ddd, J = 7.82, 4.80, 0.85 Hz, 1H, H5P); 4.73 (s, 2H, CH ₂ -Ph); 3.56 (s, 2H, Pyr-CH ₂ -); 1.61 (s, 3H, -CH ₃); 1.43 (s, 9H, Boc).
--	---

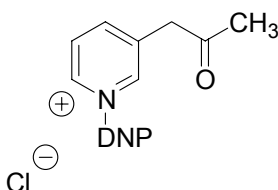
Versuchte Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-benzyl-*N*-*tert*-butoxycarbonylhydrazono)propyl]pyridiniumchlorid (230)



$C_{26}H_{28}N_5O_6Cl$ (541.98)

229 (1.29 g, 3.80 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Es wird nicht das gewünschte Produkt gebildet, sondern dessen Hydrolyseprodukt:

1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(2-oxopropyl)pyridiniumchlorid (232)



$C_{14}H_{12}N_3O_5Cl$ (336.71)

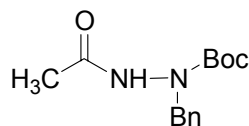
Ausb. 0.97 g, 76 %, brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 1717 (C=O), 1615, 1545, 1346 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.23 (d, J = 2.48 Hz, 1H, H3D); 9.17 (ddd, J = 6.15, 1.38, 1.38 Hz, 1H, H6P); 9.14 – 9.12 (m, 1H, H2P); 8.87 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.72 (ddd, J = 8.13, 1.72, 1.28 Hz, 1H, H4P); 8.29 (ddd, J = 8.12, 6.12, 0.50 Hz, 1H, H5P); 8.26 (dd, J = 8.69, 0.22 Hz, 1H, H6D); 4.26 (s, 2H, $-CH_2-$); 2.31 (s, 3H, $-CH_3$).

3.3.9 1,2,5,6-Tetrahydro-pyridazine

Darstellung von *N*'-Acetyl-*N*-benzyl-hydrazincarbonsäure-*tert*-butylester (242)



$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264.32)

237 (3.00 g, 13.5 mmol) wird in 40 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.3 g K_2CO_3 versetzt. Es werden 1.3 ml Acetanhydrid zugesetzt und es wird bei RT gerührt. Nach 1 h werden weitere 2 ml

Acetanhydrid zugegeben und es wird für weitere 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 100 ml H₂O versetzt und 4 x mit 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (3.67 g) wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 4 %) gereinigt. Ausb. 3.5 g, 98 %, farblose Kristalle

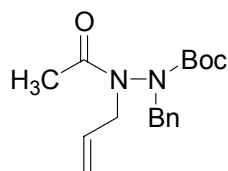
Elementaranalyse:	Ber.	C 63.62	H 7.63	N 10.60
	Gef.	C 63.65	H 7.51	N 10.68

Smp.: 78 °C

IR (cm⁻¹): 3318 (NH), 3067, 3037 (CH aromat.), 1696 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.39 – 7.19 (m, 5H, aromat.); 4.67 (s, 2H, CH₂-Ph); 1.93 (s, 3H, CH₃); 1.73 (s, 1H, NH, austauschbar); 1.48 (s, 9H, Boc).

Darstellung von *N'*-Acetyl-*N*-benzyl-*N'*-prop-2-enyl-hydrazincarbonsäure-*tert*-butylester (243)



C₁₇H₂₄N₂O₃ (304.38)

Variante I

242 (264 mg, 1 mmol) wird in 5 ml DMF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird *K-tert*-butylat (123 mg, 1.1 mmol) zugesetzt und 15 min gerührt. Nun wird eine Lsg. von Allylbromid (121 mg, 1 mmol) in 3 ml DMF langsam zugetropft. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und der Ansatz 22 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 ml H₂O zugegeben und es wird 4 x mit 40 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 9.5 : 0.5) gereinigt. Ausb. 0.28 g, 92 %, klares farbloses Öl.

Variante II

242 (264 mg, 1 mmol) wird in 5 ml DMF gelöst und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter N₂ wird NaH (1.4 mmol, entspr. 56 mg 60 %iger Suspension) zugesetzt und 15 min gerührt. Nun wird eine Lsg. von Allylbromid in 3 ml DMF langsam zugetropft. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und der Ansatz 24 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 100 ml H₂O zugegeben und es wird 4 x mit 40 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen,

über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH}$, 9.5 : 0.5) gereinigt. Ausb. 0.24 g, 79 %, klares farbloses Öl

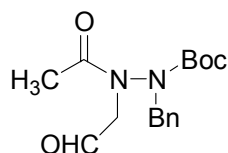
Elementaranalyse Ber. C 67.08 H 7.95 N 9.20

Gef. C 67.03 H 8.09 N 9.59

IR (cm^{-1}): Film 1715 (C=O, Acetyl), 1684 (C=O, Boc).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.38 – 7.20 (m, 5H, arom.); 5.97 – 5.73 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.13 (dd, $J = 2.42, 1.30$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$); 5.08 (ddd, $J = 8.75, 2.83, 1.42$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$); 4.78 (d, $J = 14.44$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.45 (d, $J = 14.59$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4.30 – 4.19 (m, 1H, N- CH_2 -); 3.97 – 3.76 (m, 1H, N- CH_2 -); 1.59 (s, 3H, CH_3); 1.49 (s, 9H, Boc).

Darstellung von *N'*-Acetyl-*N*-benzyl-*N'*-(2-oxoethyl)-hydrazincarbonsäure-*tert*-butylester (244)



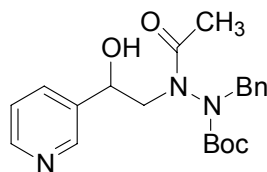
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (306.36)

243 (0.18 g, 0.59 mmol) wird in 10 ml CH_2Cl_2 und 2 ml MeOH gelöst und mit einem Aceton / Trockeneisbad auf -78°C gekühlt. Es wird 20 min (bzw. bis die Lsg. blau gefärbt ist) Ozon eingeleitet und anschließend 10 min Sauerstoff durchgeleitet. Nun wird 1 ml $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ zugetropft und der Ansatz 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 100 ml H_2O versetzt und 3 x mit je 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt ist mit Dimethylsulfid verunreinigt, das sich sc nicht abtrennen läßt. Da es jedoch die weitere Umsetzung nicht stört, wird das Rohprodukt weiterverwendet. Ausb. 0.23 g, gelbliches Öl. Analog Lit.^{28, 29}

IR (cm^{-1}): Film 1717 (C=O), 1684 (C=O).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 9.42 (s, 1H, CHO); 7.44 – 7.20 (m, 5H, arom.); 4.78, 4.54 (AB-System, $J = 14.53$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 3.92 (dd, $J = 17.60, 1.97$ Hz, 1H, N- CH_2); 3.76 – 3.62 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 1.83 (s, 3H, CH_3); 1.51 (s, 9H, Boc).

Versuchte Darstellung von *N'*-Acetyl-*N*-benzyl-*N'*-[2-(3-(pyridinyl)-2-hydroxyethyl)-hydrazin-carbonsäure-*tert*-butylester (240)



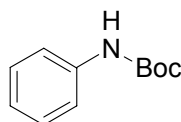
$C_{21}H_{27}N_3O_4$ (385.46)

n-BuLi (2.5 mmol, entspr. 1.56 ml einer 1.6 M-Lsg.) und 5 ml Et₂O abs. werden in einem 25 ml Dreihalskolben bei –95 °C unter N₂ vorgelegt. Es wird eine Lsg. von 3-Brompyridin (373 mg, 2.36 mmol) in 2.5 ml Et₂O über 8 min zugetropft. Anschließend wird 25 min gerührt und eine Lsg. von Aldehyd **244** (580 mg, 1.89 mmol) in 5 ml Et₂O über 15 min zugetropft. Nach weiteren 15 min läßt man den Ansatz auf –60 °C kommen. Es werden 0.5 ml Eisessig in 2.5 ml Et₂O zugegeben und der Ansatz wird auf RT gebracht. Zur Aufarbeitung wird mit 40 ml H₂O und 20 ml ges. Na₂CO₃-Lsg. versetzt und 3 x mit je 40 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (0.56 g, braunes Öl) wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 4 %) gereinigt. Man erhält 0.4 g eines komplexen Gemisches.

3.4 Aromaten-anellierte Heterocyclen

3.4.1 4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit primärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)

Darstellung von Phenyl-carbamidsäure-*tert*-butylester (253)

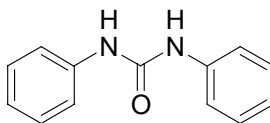


$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.24)

Variante I

10 g Anilin (107.4 mmol) werden in 65 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 7.6 g K₂CO₃ (55 mmol), einer Spatelspitze DMAP und 24.01 g Boc₂O (110 mmol) versetzt. Man rührt 1.5 h bei RT, gibt 40 ml H₂O dazu und extrahiert 4 mal mit EtOAc. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Dabei bildet sich wieder ein Niederschlag. Bei den beiden Niederschlägen (zusammen

5.09 g, 22 %, weiße Kristalle) handelt es sich nicht um das gewünschte Produkt, sondern um folgendes Harnstoffderivat:

**253A**

$C_{13}H_{12}N_2O$ (212.25)

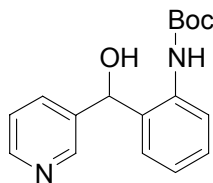
Analytische Daten entsprechen Lit.^{134, 135}

Variante II

5 g Anilin (53.69 mmol) werden in 35 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 12.0 g Boc_2O (54.98 mmol) versetzt. Man rührt 3 h bei RT und setzt ein weiteres Gramm Boc_2O zu. Nach einer Stunde wird nochmals 1 g zugesetzt. Man rührt insgesamt 5 h, gibt 20 ml H_2O dazu und extrahiert 3 mal mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält als Rohprodukt 12.28 g weiß-gelbe Kristalle, die aus 60 ml Heptan umkristallisiert werden. Es handelt sich um das gewünschte Produkt. Ausb. 9.67 g, 93 %, weiße Kristalle.

Analog Lit.¹³⁶, analytische Daten entsprechen Lit.^{137, 138}

Darstellung von [2-(Hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-phenyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (245)



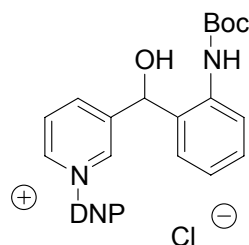
$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300.35)

Analog Lit.¹³⁹

253 (3.87 g, 20 mmol) wird in 50 ml wasserfreiem THF bei $-78\text{ }^{\circ}C$ unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt. Es werden tropfenweise 32 ml einer 1.5 M *tert*-BuLi-Lsg. (48 mmol) zugetropft. Nachdem alles zugegeben wurde, wird noch 15 min bei gleicher Temperatur gerührt. Nun läßt man den Ansatz auf $-20\text{ }^{\circ}C$ erwärmen und rührt 2 h. Anschließend werden 2.68 g (25 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd in 16 ml THF zugetropft. Nach 20 min werden 50 ml H_2O zugesetzt und es wird 4 mal mit Et_2O extrahiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , $EtOAc$) gereinigt. Das Produkt liegt jedoch im Gemisch mit dem Aldehyd-Edukt vor. Erst nach weiterer sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 9.5 : 0.5) Reinigung kann das Produkt sauber gewonnen werden. Ausb. 1.64 g, 27 %, gelblicher Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.	C 67.98	H 6.71	N 9.33
	Gef.	C 68.00	H 6.66	N 9.28
IR (cm ⁻¹):	3370 (OH breit), 1728 (C=O), 2979, 1591.			
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ (ppm) = 8.51 (d, J = 2.28 Hz, 1H, H2P); 8.38 (ddd, J = 4.84, 1.53, 0.20 Hz, 1H, H6P); 7.76 (d, J = 8.05 Hz, 1H, H4P); 7.70 (s, 1H, NH, austauschbar); 7.67 – 7.61 (m, 1H, H5P); 7.34 – 7.20 (m, 2H, aromat.); 7.07 – 7.01 (m, 2H, aromat.); 5.92 (s, 1H, CH); 4.78 (s(br), 1H, OH, austauschbar); 1.42 (s, 9H, Boc).			

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-phenyl)-1-hydroxymethyl]pyridiniumchlorid (246)



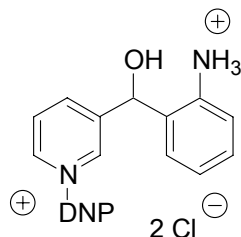
C₂₃H₂₃N₄O₇Cl (502.90)

245 (1.41 g, 4.69 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 1.65 g, 70 %, gelber Schaum.

IR (cm⁻¹): 3376 (OH), 1719 (C=O), 1613, 1545, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.41 (s(br), 1H, H2P); 9.30 – 9.14 (m, 2H, H6P + H3D); 8.93 – 8.61 (m, 1H, H4P); 8.89 (d, J = 8.63, 2.37 Hz, 1H, H5D); 8.37 – 8.22 (m, 1H, H5P); 8.27 (d, J = 8.60 Hz, 1H, H6D); 7.66 – 7.47 (m, 1H, aromat.); 7.46 – 7.31 (m, 2H, aromat.); 7.27 – 7.17 (m, 1H, aromat.); 6.30 – 6.20 (m, 1H, CH-OH); 1.45 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-(2-amoniophenyl)-1-hydroxymethyl]pyridiniumdichlorid (247)



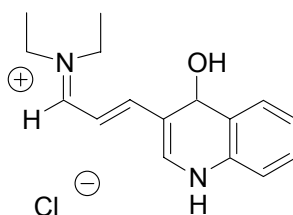
C₁₈H₁₆N₄O₅Cl₂ (439.25)

246 (1.18 g, 2.35 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 1.12 g, quant., gelb-olivegrüner Schaum.

IR (cm^{-1}): 3392 (OH, NH breit), 1493 ($-\text{NH}_3^+$), 1613, 1545, 1345 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.60 – 9.38 (m, 1H, H2P); 9.31 – 9.21 (m, 2H, H6P + H3D); 9.00 – 8.69 (m, 2H, H4P + H5D); 8.63 – 8.25 (m, 2H, H5P + H6D); 7.62 – 7.35 (m, 4H, arom.); 6.48 (s, 1H, CH-OH).

Versuchte Darstellung von 3-(Diethylaminoprop-2-enyl)-4-hydroxy-1,3,4-trihydrochinoliniumchlorid (**248**)

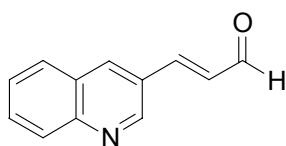


$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OCl}$ (292.80)

Variante I

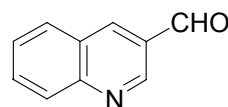
247 (0.7 g, 1.59 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Das Edukt löst sich nicht, sondern liegt als Suspension vor. Man rührt 2.5 h bei RT, verdünnt mit 20 ml CH_2Cl_2 und teilt den Ansatz in zwei Hälften. Die erste Hälfte wird sauer aufgearbeitet. Dazu versetzt man mit 30 ml 2N H_2SO_4 und extrahiert 3 mal mit EtOAc. Auf diese Weise soll das Dinitroanilin entfernt werden. Die wäßrige Phase wird mit Na_2CO_3 alkalisiert und nochmals mit EtOAc extrahiert. Zwischen den Phasengrenzen bildet sich ein Niederschlag, der abgesaugt wird. Es handelt sich um etwa 20 mg eines rotorange-farbenen Feststoffes. Die Substanz löst sich nicht in den üblichen NMR-Lösungsmitteln (CDCl_3 , MeOH, DMSO, DMF, AcOH). Die EtOAc-Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 160 mg eines roten Feststoffes, der sc (SiO_2 , Et_2O) gereinigt wird. Dabei können zwei Verbindungen (A: ca. 10 mg; B: ca. 12 mg) isoliert werden, deren Struktur durch NMR-Spektroskopie und MS bestätigt werden.

Verbindung A: **250**



$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$ (183.21)

Verbindung B: **251**



$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}$ (157.17)

Verbindung A: 3-Chinolin-3-yl-propenal (250)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 10.27 (d, J = 0.32 Hz, 1H, CHO); 9.38 (d, J = 2.16 Hz, 1H, H2Chinol.); 8.65 (dd, J = 2.08, 0.74 Hz, 1H, H4Chinol.); 8.24 – 8.18 (m, 1H, H8Chinol.); 8.03 – 7.99 (m, 1H, H5Chinol.); 7.94 – 7.86 (m, 1H, H7Chinol.); 7.72 – 7.65 (m, 1H, H6Chinol.).

MS (EI): 183.1 ($\text{M}^{+\bullet}$).

Verbindung B: Chinolin-3-carbaldehyd (251)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.79 (d, J = 7.53, 1H, CHO); 9.11 (d, J = 2.23 Hz, 1H, H2Chinol.); 8.32 (d, J = 2.16 Hz, 1H, H4Chinol.); 8.14 (dd, J = 8.43, 0.85 Hz, 1H, H8Chinol.); 7.89 (dd, J = 8.10, 1.41 Hz, 1H, H5Chinol.); 7.84 – 7.76 (m, 1H, H7Chinol.); 7.65 (d, J = 16.18 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$); 7.62 (dd, J = 15.04, 1.21 Hz, 1H, H6Chinol.); 6.94 (dd, J = 16.11, 7.52 Hz, 1H, $=\text{CH}-\text{CHO}$).

MS (EI): 157.1 ($\text{M}^{+\bullet}$).

Variante II

Die zweite Hälfte des Ansatzes (siehe oben) wird mit 30 ml H_2O versetzt und 3 mal mit 40 ml EtOAc extrahiert, um das Dinitroanilin zu entfernen. Die wäßrige Phase wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Es wird kein Produkt isoliert.

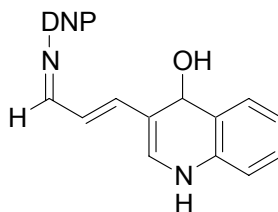
Variante III

247 (0.1 g, 0.23 mmol) wird in 1 ml MeOH und 2 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 0.2 ml HNEt_2 versetzt. Man rührt 10 min bei RT, versetzt mit 30 ml H_2O und extrahiert 2 mal mit 40 ml EtOAc. Sowohl die wäßrige, als auch die org. Phase werden einrotiert und NMR-spektroskopisch untersucht. Außer Dinitroanilin und Diethylamin-HCl wird nichts gefunden.

Variante IV

247 (80 mg, 0.18 mmol) wird in 1 ml MeOH und 1 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 0.16 ml HNEt_2 versetzt. Man rührt 10 min bei RT und setzt 0.5 ml Trifluoressigsäure hinzu. Man läßt weitere 15 min bei RT reagieren und alkalisiert mit ges. Na_2CO_3 -Lsg.. Nun wird 3 mal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird einrotiert. Das Rohprodukt wird sc gereinigt. Es kann jedoch nur Dinitroanilin isoliert werden.

Versuchte Darstellung von 3-[3-(2,4-Dinitrophenylimino)-propenyl]-1,4-dihydro-chinolin-4-ol (249)

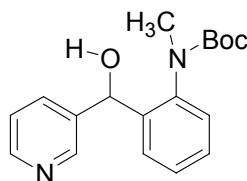


$C_{18}H_{14}N_4O_5$ (366.33)

247 (0.12 g, 0.27 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

3.4.2 4-Hydroxy-1,4-dihydrochinoline (Startpyridin mit sekundärer Aminogruppe und Hydroxyfunktion)

Darstellung von [2-(Hydroxy-pyridin-3-yl-methyl)-phenyl]-methyl-carbamidsäure-*tert*-butylester (254)



$C_{18}H_{22}N_2O_3$ (314.38)

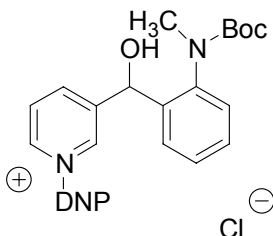
2.2 Äquivalente (5.39 mmol, 3.6 ml 1.5 M Lsg.) *tert*-BuLi werden in 5 ml absolutem Ether bei -78 °C unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt. Dazu wird eine Lsg. von 1 Äquivalent **260** (0.70 g, 2.45 mmol) in 5 ml eines 1 : 1 Gemisches von Et_2O und THF getropft. Man rührt eine h bei gleicher Temperatur und gibt 1.2 Äquivalente (0.32 g, 2.94 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd in 5 ml Et_2O dazu. Es werden weitere 5 ml THF zugesetzt und man rührt 45 min bei -78 °C. Nun läßt man den Ansatz auf RT kommen, gibt ges. NH_4Cl -Lsg. und H_2O dazu und extrahiert 4 mal mit Et_2O . Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt. Ausb. 0.52 g, 68 %, gelbes Öl. Analog Lit.¹⁴⁵

IR (cm^{-1}): Film 3436 (OH breit), 3066, 3037 (CH aromat.), 1699 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.54 – 8.43 (m, 2H, H2P + H6P); 7.85 – 7.66 (m, 1H, H4P); 7.60 – 7.04 (m, 5H, aromat.); 6.08 – 5.78 (m, 1H, CH-OH); 3.33 – 2.90 (m, 2.5H, $-CH_3$, 1 Rotamer); 2.53 – 2.35 (m, 0.5H, $-CH_3$,

1 Rotamer); 2.14 – 1.71 (m, 1H, OH, austauschbar); 1.69 – 1.10 (m, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-(2-[*N*-methyl-*tert*-butoxycarbonylamino]-phenyl)-1-hydroxymethyl]pyridiniumchlorid (255)



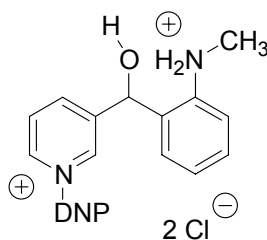
$C_{24}H_{25}N_4O_7Cl$ (516.93)

254 (0.73 g, 2.32 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 1.11 g, 93 %, orange-farbener Schaum.

IR (cm^{-1}): 3397 (OH breit), 1686 (C=O), 1615, 1545, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.32 – 9.09 (m, 3H, H2P + H6P + H3D); 8.98 – 8.81 (m, 2H, H4P + H5D); 8.34 – 8.19 (m, 2H, H5P + H6D); 7.46 – 7.15 (m, 4H, arom.); 6.24 – 6.06 (m, 1H, CH-OH); 3.32 – 3.17 (m, 3H, -CH₃); 1.52 – 1.23 (m, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[1-(2-methylamino-phenyl)-1-hydroxymethyl]pyridiniumchlorid-hydrochlorid (256)



$C_{19}H_{18}N_4O_5Cl_2$ (453.28)

255 (1.02 g, 1.97 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt.

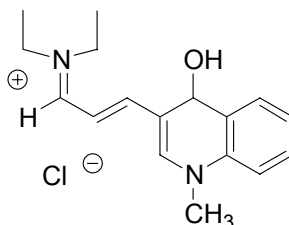
Ausb. 0.91 g, quant., beige-farbener Schaum.

IR (cm^{-1}): 3399 (OH breit), 3050 (CH arom.), 2647 ($-NH_2^+$), 1613, 1544, 1345 (NO_2).

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 9.57 – 9.44 (m, 1H, H6P); 9.28 – 9.19 (m, 2H, H2P + H3D); 8.91 – 8.83 (m, 1H, H4P); 8.88 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.46 – 8.30 (m, 1H, H6D); 8.34 (ddd, J = 8.21, 6.16, 0.37 Hz,

^1H , H5P); 7.62 – 7.30 (m, 4H, arom.); 6.56 (s, 1H, CH-OH); 3.08 (s(br), 3H, $-\text{CH}_3$).

Versuchte Darstellung von 3-[3-(Diethylamino)prop-2-enyliden]-4-hydroxy-1-methyl-3,4-dihydrochinoliniumchlorid (257A)

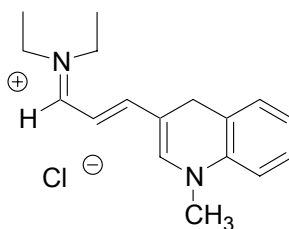


$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OCl}$ (306.83)

256 (0.20 g, 0.44 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode B.

Anstattdessen isoliertes Produkt:

3-[3-(Diethylamino)prop-2-enyliden]-1-methyl-3,4-dihydrochinoliniumchlorid (257)



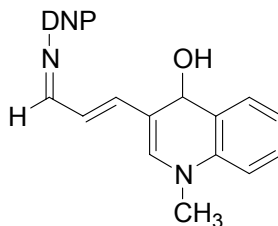
$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ (290.83)

Ausb. 40 mg, 30 %, brauner Schaum.

IR (cm^{-1}): 1458 (CH), 1391 ($-\text{CH}_3$).

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.61 (d, $J = 11.39$ Hz, 1H, $-(\text{Et})_2\text{N}=\text{CH}-$); 8.08 (s, 1H, CH-N); 7.98 (d, $J = 13.10$ Hz, 1H, Het- $\text{CH}=\text{CH}-$); 7.24 – 7.19 (m, 1H, arom.); 7.18 – 7.10 (m, 2H, arom.), 7.02 – 6.96 (m, 1H, arom.), 5.59 (dd, $J = 13.10, 11.51$ Hz, 1H, Het- $\text{CH}=\text{CH}-$); 3.78 (q, $J = 7.22$ Hz, 2H, N- CH_2-CH_3); 3.77 (s(br), 2H, $-\text{CH}_{2(\text{Het})}$), 3.59 (s, 3H, N- CH_3); 3.56 (q, $J = 7.31$ Hz, 2H, N- CH_2-CH_3); 1.38 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.34 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

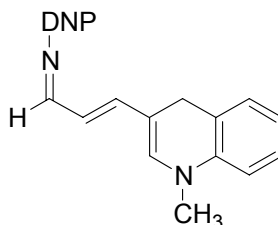
Versuchte Darstellung von *N*-[3-(4-Hydroxy-1-methyl-1,4-dihydrochinolin-3-yl)-prop-2-enylden]-2,4-dinitroanilin (258A)



$C_{19}H_{16}N_4O_5$ (380.35)

256 (150 mg, 0.33 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt und aus CH_2Cl_2 / PE umkristallisiert. Man erhält 26 mg eines schwarzen Feststoffs, bei dem es sich nicht um das gewünschte Produkt handelt, sondern um folgende Verbindung, was durch 1H -NMR und MS untermauert wird:

***N*-[3-(1-Methyl-1,4-dihydrochinolin-3-yl)prop-2-enylden]-2,4-dinitroanilin (258)**



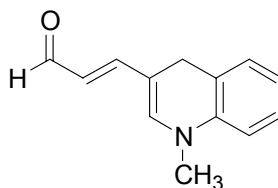
$C_{19}H_{16}N_4O_4$ (364.35)

Ausb. 22 %.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.75 (d, J = 2.53 Hz, 1H, H3D); 8.35 (dd, J = 8.82, 2.55 Hz, 1H, H5D); 8.03 (d, J = 9.54 Hz, 1H, DNP-N=CH-); 7.24 – 6.95 (m, 5H, H aromat. bzw. CH=); 6.84 – 6.78 (m, 1H, aromat. bzw. CH=); 6.58 (s, 1H, CH-N); 6.11 (dd, J = 14.76, 9.61 Hz, 1H, Het-CH=CH-); 3.76 (s, 2H, -CH₂-); 3.30 (s, 3H, N-CH₃).

MS (CI / DCI): 365.2 ($MH^{+\bullet}$).

Darstellung von 3-(1-Methyl-1,4-dihydrochinolin-3-yl)-propenal (259)



$C_{13}H_{13}NO$ (199.25)

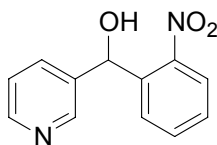
257 (40 mg, 0.13 mmol) wird nach AAV6 umgesetzt. Aufarbeitungsmethode B.

Ausb. ca. 4.9 mg, 19 %, braune Kristalle.

Smp.:	134 – 135 °C
IR (cm ⁻¹):	1651 (C=O).
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ (ppm) = 9.46 (d, J = 8.05 Hz, 1H, CHO); 7.23 – 7.11 (m, 2H, arom.); 7.13 (d, J = 14.71 Hz, 1H, -CH=CH-CHO); 7.06 – 6.97 (m, 1H, arom.); 6.81 (dd, J = 8.15, 0.97 Hz, 1H, arom.); 6.61 (s, 1H, =CH-N); 5.83 (dd, J = 14.78, 7.99 Hz, 1H, -CH=CH-CHO); 3.72 (s, 2H, -CH ₂ -); 3.29 (s, 3H, -CH ₃).
MS (EI):	199.3 (M ⁺).

3.4.3 1,4-Dihydrochinoline (Startpyridin ohne Hydroxyfunktion)

Darstellung von (2-Nitrophenyl)-3-pyridyl-methanol (267)

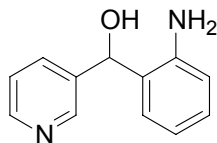


C₁₂H₁₀N₂O₃ (230.22)

Analog Lit.¹⁴⁰

Zu einer Lsg. von 66 ml *n*-BuLi (106 mmol) in 80 ml Et₂O abs. wird bei –95 °C unter N₂-Atmosphäre eine Lsg. von 15.8 g (100 mmol) 3-Brompyridin in 120 ml Et₂O zugetropft. Man rührt 25 min bei –95 °C und tropft dann eine Lsg. von 15.6 g (103 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd in 120 ml Et₂O dazu. Man läßt den Ansatz im Kältebad auf –45 °C kommen, setzt 100 ml H₂O hinzu und trennt die wäßrige Phase ab. Sie wird 2 mal mit 70 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Phasen werden mit 80 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, einrotiert und an der Ölpumpe getrocknet. Das erhaltene braune Öl (24.6 g) wird sc (SiO₂, Et₂O) gereinigt. Man erhält einen gelben Feststoff (15.12 g), der aus EtOAc / Heptan umkristallisiert wird. Ausb. 13.27 g, 57 %, blaßgelbe Kristalle. Analytische Daten entsprechen Lit.^{140, 141}

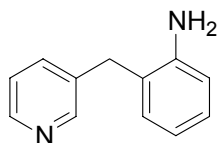
Darstellung von (2-Aminophenyl)-pyridin-3-yl-methanol (268)



C₁₂H₁₂N₂O (200.24)

267 (1.5 g, 6.52 mmol) wird in 33 ml EtOH 95 % gelöst und mit 0.33 g Pd-C-Katalysator (10 %) versetzt und bei RT und 4 bar mit H₂ hydriert. Ausb. 1.23 g, 94 %, leicht grünliche Kristalle. Analog Lit.¹⁴⁰, analytische Daten entsprechen Lit.¹⁴⁰

Darstellung von 3-(2-Aminobenzyl)-pyridin (**269**)

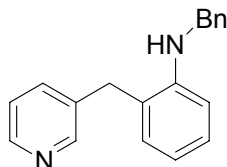


C₁₂H₁₂N₂ (184.24)

Zu einer Lsg. von 7 ml HI (57 %) und 4 ml Unterphosphoriger Säure wird bei 0 °C **268** (1.00 g, 5 mmol) gegeben. Es wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit 30 ml H₂O versetzt. Nach Alkalisieren mit KOH-Plättchen wird 4 mal mit 60 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. und anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Es wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt. Ausb. 0.41 g, 45 %, gelbliche Kristalle.

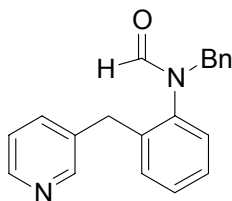
Analog Lit.⁴³, analytische Daten entsprechen Lit.¹⁴⁰

Darstellung von N-Benzyl-2-(pyridin-3-yl-methyl)anilin (**270**)



C₁₉H₁₈N₂ (274.36)

269 (0.9 g, 4.49 mmol) wird in 20 ml MeOH gelöst und mit Benzaldehyd (0.57 g, 5.4 mmol) versetzt. Es wird 1 h refluxiert und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Nun gibt man 0.35 g NaBH₄ dazu und rührt 30 min bei RT. Man befreit i. Vak. vom Lösungsmittel und versetzt mit ges. Na₂CO₃-Lsg. und extrahiert 4 mal mit Essigester. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt. Ausb. 1.00 g, 81 %, gelbes Öl. Das Produkt wird sofort weiter umgesetzt.

Darstellung von *N*-Benzyl-*N*-[2-(pyridin-3-ylmethyl)-phenyl]-formamid (261)

$C_{20}H_{18}N_2O$ (302.38)

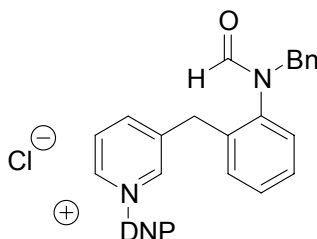
Herstellung des gemischten Anhydrids aus Ameisensäure und Essigsäure:

10 ml Acetanhydrid wird bei 0 °C gerührt. Es werden langsam 5 ml Ameisensäure zugetropft. Man beläßt 10 min bei 0 °C und erhitzt dann 10 min auf 60 °C. Anschließend wird wieder auf 0 °C gekühlt.

270 (0.93 g, 3.38 mmol) wird in 19 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.1 ml des nach obiger Vorschrift hergestellten gemischten Anhydrids versetzt. Man rührt 2 h bei RT und gibt weitere 1 ml bzw. nach einer weiteren Stunde nochmals 0.4 ml des Anhydrids zu. Nach insgesamt 3.5 h wird die Reaktion abgebrochen. Man entfernt i. Vak. das Lösungsmittel, setzt 40 ml H_2O zu und extrahiert 4 mal mit 30 ml Essigester. Die vereinigten org. Phasen werden zuerst mit verdünnter Natronlauge und anschließend mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Es wird über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , Essigester) gereinigt. Ausb. 0.23 g, 23 %, klares Öl.

IR (cm^{-1}): 3062, 3031 (CH arom.), 1676 (C=O).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.58 (s, 1H, HC=O, 1 Rotamer); 8.46 (s(br), 1H, H2P); 8.22 (s(br), 1H, H6P); 8.07 (s, 1H, HC=O, 1 Rotamer); 7.40 – 7.15 (m, 9H, arom.); 7.14 – 7.05 (m, 1H, arom.); 7.14 – 7.05 (m, 1H, arom.); 4.77 (s, 2H, N- CH_2 -Ph); 3.73 (s, 2H, Pyr- CH_2 -Ph); Verhältnis der Rotamere: 20 : 80.

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-benzyl-formamido)phenyl-methyl]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (262)

$C_{26}H_{21}N_4O_5Cl$ (504.93)

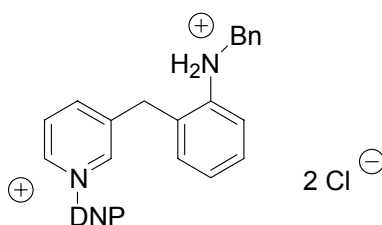
261 (0.22g, 0.73 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt.

Ausb. 0.34 g, 92 %, rotbrauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 3056 (CH arom.), 1665 (C=O), 1613, 1541, 1345 (NO₂)

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.25 – 9.16 (m, 1H); 9.15 – 9.10 (m, 0.5 H); 9.09 – 8.99 (m, 1H); 8.89 (dd, J = 8.68, 2.49 Hz, 1H, H5D); 8.93 – 8.80 (m, 1H); 8.65 – 8.47 (m, 0.5 H); 8.33 – 8.07 (m, 3H); 7.42 – 7.02 (m, 9H, arom.); 4.13 (s, 1H, N-CH₂); 3.99 – 3.84 (m, 1H, N-CH₂); 3.83 – 3.66 (m, 1H, Pyr-CH₂-Ph); 3.62 – 3.51 (m, 1H, Pyr-CH₂-Ph).

Darstellung von 3-[(2-Benzylaminophenyl)methyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (263)



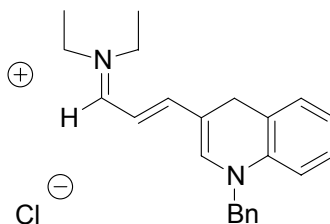
C₂₅H₂₂N₄O₄Cl₂ (513.38)

262 (0.30 g, 0.59 mmol) wird in 10 ml EtOH gelöst und mit 10 ml HCl konz. 22 h unter Rühren auf 80 °C erhitzt. Ausb. 0.30 g, 98 %, brauner Schaum.

IR (cm⁻¹): 2552 (-NH₂⁺-), 1613, 1545, 1343 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.24 (s, 1H, H2P); 9.21 (d, J = 2.43 Hz, 1H, H3D); 9.17 (d, J = 6.07 Hz, 1H, H6P); 8.87 (dd, J = 8.66, 2.39 Hz, 1H, H5D); 8.55 (d, J = 8.22 Hz, 1H, H4P); 8.34 (d, J = 8.60 Hz, 1H, H6D); 8.26 (dd, J = 8.10, 6.09 Hz, 1H, H5P); 7.45 – 7.28 (m, 8H, arom.); 7.19 – 7.13 (m, 1H, arom.); 4.33 (s, 2H, N-CH₂-); 3.56 (q, 2H, Pyr-CH₂-).

Darstellung von 3-[3-(Diethylamino)prop-2-enyliden]-1-benzyl-3,4-dihydrochinoliniumchlorid (264)



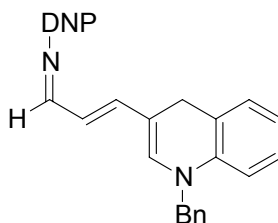
C₂₃H₂₇N₂Cl (366.93)

263 (0.14 g, 0.27 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Nach 3.5 h wird i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt, Aufarbeitungsmethode B. Ausb. 0.13 g, quant., dunkelbraunes zähes Öl

IR (cm⁻¹): 2975, 2824, 2481, 2386, 1595.

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.00 (d, J = 11.39 Hz, 1H, Et₂N=CH); 7.64 (s, 1H, N-CH=); 7.58 (d, J = 13.45 Hz, 1H, (Et)₂N=CH-CH=CH-); 7.39 – 7.15 (m, 7H, arom.); 7.11 – 6.93 (m, 2H, arom.); 6.02 (dd, J = 13.38, 11.40 Hz, 1H, (Et)₂N=CH-CH=CH-); 5.09 (s, 2H, N-CH₂-Ph); 3.89 (s, 2H, -CH₂-(Chinol.)); 3.72 (q, J = 7.24 Hz, 2H, N-CH₂-CH₃); 3.67 (q, J = 7.16 Hz, 2H, N-CH₂-CH₃); 1.38 (tr, J = 7.23 Hz, 3H, -CH₃); 1.36 (tr, J = 7.21 Hz, 3H, -CH₃).

Darstellung von *N*-[3-(1-Benzyl-1,4-dihydrochinolin-3-yl)-prop-2-enyliden]-2,4-dinitroanilin (**265**)



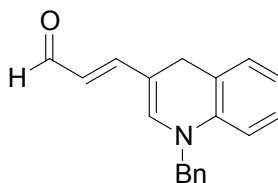
C₂₅H₂₀N₄O₄ (440.45)

263 (100 mg, 0.2 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Das Rohprodukt (70 mg) wird unter Ultraschall mit Et₂O gewaschen. Es kann nicht vollständig sauber erhalten werden.

Ausb. 21 mg, 25 %, dunkelbrauner Feststoff.

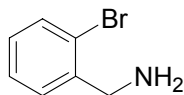
IR (cm⁻¹): 2927, 1632, 1582, 1524, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.77 (d, J = 2.53 Hz, 1H, H3D); 8.36 (dd, J = 8.86, 2.53 Hz, 1H, H5D); 8.12 (d, J = 9.71 Hz, 1H, CH=NEt₂); 7.43 – 6.93 (m, 10H, 8H arom. + H6D + Het.-CH=CH-); 6.86 (s(br), 1H, N-CH=); 6.73 (dd, J = 7.88, 1.14 Hz, 1H, arom.); 6.19 (dd, J = 14.37, 9.69 Hz, 1H, Het.-CH=CH-); 4.87 (s, 2H, -CH₂-Ph); 3.83 (s, 2H, -CH₂-(Chinol.)).

Versuchte Darstellung von 3-(1-Benzyl-1,4-dihydro-chinolin-3-yl)-propenal (266)

C₁₉H₁₇NO (275.34)

264 (0.1 g, 0.27 mmol) wird nach AAV6, Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Extraktion mit CH₂Cl₂. Reinigung erfolgt sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 3 %). Man erhält 12.6 mg einer gelben schaumartigen Substanz. Nach NMR-spektroskopischer Untersuchung ist zu erkennen, daß das zu erwartende Produkt vermutlich entstanden ist, jedoch in einem unübersichtlichen Gemisch mit 2 weiteren Aldehyden vorliegt. Aufgrund der schlechten Ausbeute und der Komplexizität des Gemisches wird von weiteren Darstellungsversuchen abgesehen.

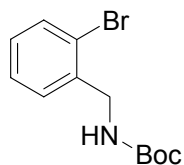
3.4.4 1,2-Dihydroisochinoline**Darstellung von 2-Brombenzylamin (278)**

C₇H₈BrN (186.06)

2-Brombenzylamin-HCl (5.19 g, 23.22 mmol) wird mit 30 ml halbges. Na₂CO₃-Lsg. versetzt und 3 mal mit 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausb. 4.15 g, 96 %, gelbliches Öl

Analytische Daten entsprechen Lit.¹⁴²

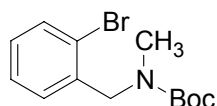
Darstellung von (2-Brombenzyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (279)

C₁₂H₁₆BrNO₂ (286.16)

278 (2.0 g, 10.75 mmol) wird in 25 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit Boc₂O (2.58 g, 11.83 mmol), K₂CO₃ (0.74 g) und einer Spatelspitze DMAP versetzt. Der Ansatz wird 1.5 h bei RT gerührt. Zur

Aufarbeitung wird mit 100 ml H₂O versetzt und 4 x mit 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 10 %) gereinigt. Ausb. 1.8 g, 59 %, gelbliche Kristalle. Analog Lit.¹⁴³, analytische Daten entsprechen Lit.¹⁴³

Darstellung von (2-Brombenzyl)-methyl-carbamidsäure-*tert*-butylester (280)



C₁₃H₁₈BrNO₂ (300.19)

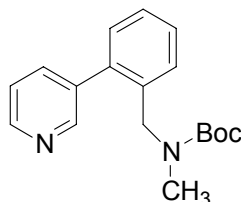
Eine Lsg. von **279** (1.65 g, 5.77 mmol) in 16 ml THF wird bei 0 °C unter N₂ zu einer Suspension von NaH (6.92 mmol, entspr. 550 mg Suspension) in 60 ml THF getropft. Der Ansatz wird auf RT gebracht und 15 min gerührt. Anschließend wird wieder auf 0 °C gekühlt und eine Lsg. von Methyljodid (0.86 ml) in 16 ml DMF zugetropft. Nach 10 min läßt man den Ansatz wieder auf RT kommen und rührt 15 h. Zur Aufarbeitung wird mit 30 ml ges. NH₄Cl-Lsg. und 150 ml H₂O versetzt und 4 x mit 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (2.06 g, braunes Öl) wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂) gereinigt. Ausb. 1.55 g, 89 %, farbloses Öl.

Elementaranalyse:	Ber.	C 52.01	H 6.04	N 4.67
	Gef.	C 51.95	H 6.16	N 5.01

IR (cm⁻¹): Film 3064 (CH aromat.), 2930 (-CH₂-), 1699 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.54 (d, J = 7.78 Hz, 1H, aromat.); 7.35 – 7.24 (m, 1H, aromat.); 7.22 – 7.07 (m, 2H, aromat.); 4.62 – 4.44 (m, 2H, -CH₂-); 2.89 (s(br), 3H, -CH₃); 1.56 – 1.36 (m, 9H, Boc).

Darstellung von Methyl-[2-(pyridin-3-yl)-benzyl]-carbamidsäure-*tert*-butylester (272)



C₁₈H₂₂N₂O₂ (298.38)

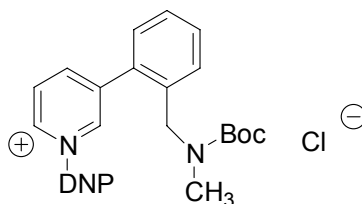
280 (1.00 g, 3.33 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (116 mg) wird in 17 ml DME gelöst und unter N₂ gerührt. Nach 20 min wird eine Lsg. von 350 mg Na₂CO₃ und 488 mg Diethyl(3-pyridyl-)boran zugegeben. Der Ansatz wird unter Rückfluß 5 h erhitzt. Das DME wird abrotiert und 40 ml H₂O werden zugesetzt. Es erfolgt eine 4 fache Extraktion mit Essigester. Die

vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (1.39 g, braunes Öl) wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5%) gereinigt. Da das gereinigte Produkt noch Triphenylphosphin enthält, erfolgt eine zweite sc Reinigung. Ausb. 0.54 g, 54 %, farbloses Öl. Analog Lit.¹⁴⁴

IR (cm⁻¹): Film 3025 (CH arom.), 2932 (-CH₂-), 1699 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.65 – 8.58 (m, 1H, H2P); 8.56 (dd, J = 2.28, 0.87 Hz, 1H, H6P); 7.45 – 7.27 (m, 4H, arom.); 7.24 – 7.18 (m, 2H, arom.); 4.39 (s(br), 2H, -CH₂-); 2.80 – 2.57 (m, 3H, -CH₃); 1.42 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-methyl-*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]pyridiniumchlorid (273)



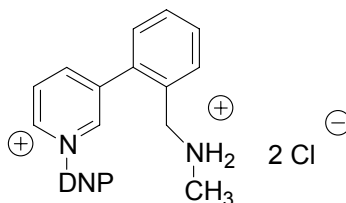
C₂₄H₂₅N₄O₆Cl (500.94)

272 (0.46 g, 1.54 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.52 g, 68 %, brauner Schaum

IR (cm⁻¹): 2927 (-CH₂-), 1684 (C=O), 1613, 1545, 1345 (NO₂).

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 9.53 (s, 1H, H2P); 9.28 (dt, J = 6.19, 1.34 Hz, 1H, H6P); 9.24 (d, J = 2.38 Hz, 1H, H3D), 8.93 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, H5D); 8.90 – 8.83 (m, 1H, H4P); 8.54 – 8.42 (m, 1H, H6D); 8.40 (dd, J = 8.00, 6.19 Hz, 1H, H5P); 7.60 – 7.39 (m, 4H, arom.); 5.16 – 4.87 (m, 1H, -CH₂-); 4.26 – 3.83 (m, 1H, -CH₂-); 2.64 (s, 3H, -CH₃); 1.32 (s, 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-methylaminomethyl)phenyl]pyridiniumchlorid-Hydrochlorid (274)



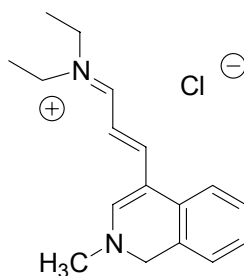
C₁₉H₁₈N₄O₄Cl₂ (437.28)

273 (0.45 g, 0.90 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.42 g, quant., ockerfarbener Schaum

IR (cm⁻¹): 2674 (-NH₂⁺- breit), 1611, 1541, 1344 (NO₂).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.63 – 9.60 (m, 1H, H2P); 9.33 (dt, J = 6.18, 1.33 Hz, 1H, H6P); 9.25 (d, J = 2.43 Hz, 1H, H3D); 8.95 (ddd, J = 8.14, 1.79, 1.24 Hz, 1H, H4P); 8.89 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.54 (d, J = 8.69 Hz, 1H, H6D); 8.46 (ddd, J = 8.13, 6.19, 0.54 Hz, 1H, H5P); 4.25 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2.67 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

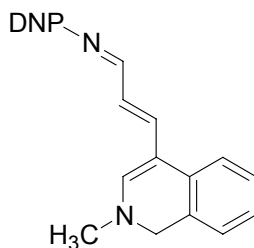
Versuchte Darstellung von 4-(3-Diethylaminoprop-2-enyliden)-2-methyl-1,4-dihydro-isochinoliniumchlorid (275)



$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Cl}$ (290.84)

274 (200 mg, 0.46 mmol) wird in 2 ml MeOH und 7 ml CH_2Cl_2 gelöst und nach AAV4 Aufarbeitungsmethode B umgesetzt. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , CH_2Cl_2 + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt. Es können nur 36 mg Diethylamin-HCl isoliert werden.

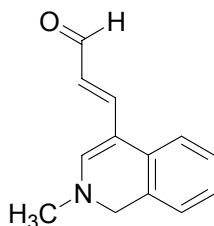
Versuchte Darstellung von *N*-[3-(2-Methyl-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)-prop-2-enyliden]-2,4-dinitroanilin (276)



$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (364.35)

274 (77 mg, 0.18 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Es kann nur Dinitroanilin isoliert werden.

Versuchte Darstellung von 3-(2-Methyl-1,2-dihydro-isochinolin-4-yl)-propenal (277)

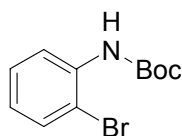


$C_{13}H_{13}NO$ (199.25)

274 (60 mg, 0.14 mmol) wird in 1 ml MeOH und 3 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 0.12 ml $HNEt_2$ versetzt. Man rührt 10 min bei RT und gibt dann eine Lsg. von 0.1 g KOH in 1 ml MeOH dazu. Nach 7 min werden 30 ml H_2O zugesetzt und es wird 4 x mit 30 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 39 mg eines unübersichtlichen Gemisches.

3.4.5 Indole

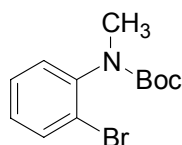
Darstellung von 2-Bromphenyl-carbamidsäure-*tert*-butylester (287)



$C_{11}H_{14}NO_2Br$ (272.14)

Nach Lit.¹⁴⁵, analytische Daten entsprechen Lit.^{145, 146, 147}

Darstellung von 2-Bromphenyl-methyl-carbamidsäure-*tert*-butylester (260)



$C_{12}H_{16}BrNO_2$ (286.17)

Eine Lsg. von **287** (2.0 g, 7.35 mmol) in 10 ml THF wird bei 0 °C zu einer Suspension von NaH (4.4 mmol, 352 mg NaH-Suspension) in 40 ml THF getropft. Die Mischung wird 15 min bei RT gerührt und wieder auf 0 °C gekühlt. Man tropft eine Lsg. von 1.26 g CH_3I in 10 ml DMF hinzu und rührt 10 min bei 0 °C. Dann wird für weitere 19 h bei RT gerührt. Zum Abstoppen der Reaktion setzt man etwas ges. NH_4Cl -Lsg. hinzu, versetzt mit H_2O und extrahiert mit Essigester. Da nach dem Einrotieren immer noch DMF im Rohprodukt enthalten ist, wird nochmals mit H_2O versetzt und mit Et_2O extrahiert. Als Rohprodukt erhält man 2.22 g eines gelben Öles, das sc (SiO_2 , CH_2Cl_2) gereinigt wird. Ausb. 1.71 g, 81 %, gelbliches Öl. Analog Lit.⁴⁹

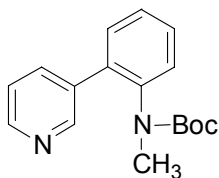
Elementaranalyse: Ber. C 50.37 H 5.64 N 4.89

Gef. C 50.34 H 5.51 N 4.87

IR (cm^{-1}): 3000 (CH arom.), 2981, 1703 (C=O), 1588.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.65 – 7.56 (m, 1H, H3); 7.36 – 7.08 (m, 3H, arom.); 3.15 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.53 (s, 2H, Boc); 1.34 (s, 7H, Boc).

Darstellung von Methyl-(2-pyridin-3-yl-phenyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (281)



$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (284.35)

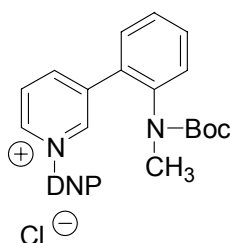
Eine Mischung von Diethyl-(3-pyridyl)boran (0.54 g, 3.63 mmol), **260** (1.56 g, 5.45 mmol), gepulvertem KOH (0.82 g, 14.5 mmol), Tetrabutylammoniumbromid (0.58 g, 1.82 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0.21 g) wird mit 15 ml THF unter Rückfluß und N_2 -Atmosphäre für 15 h erhitzt. Der Ansatz wird mit 40 ml H_2O versetzt und 4 mal mit 40 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird sc (SiO_2 , EtOAc) gereinigt. Ausb. 0.59 g, 57 %, gelbes Öl.

Analog Lit.¹⁴⁸

IR (cm^{-1}): 3008 (CH arom.), 2969 ($-\text{CH}_3$), 1690 ($\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.65 – 8.55 (m, 1H, H2P); 8.58 (dd, $J = 4.87, 1.57$ Hz, 1H, H6P); 7.77 – 7.61 (m, 1H, H4P); 7.47 – 7.21 (m, 5H, arom.); 3.06 (s, 2H, $-\text{CH}_3$, 1 Rotamer); 2.94 (s, 1H, $-\text{CH}_3$, 1 Rotamer); 1.37 (s, 3H, Boc, 1 Rotamer); 1.17 (s, 6H, Boc, 1 Rotamer).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-methyl-*tert*-butoxycarbonylamino)phenyl]-pyridiniumchlorid (282)



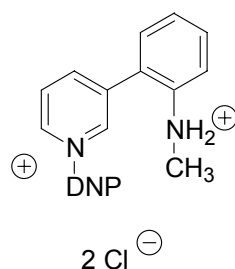
$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}$ (486.91)

281 (0.54 g, 1.90 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Ausb. 0.81 g, 87 %, orange-farbener Schaum.

IR (cm^{-1}): 1696 ($\text{C}=\text{O}$), 1613, 1545, 1346 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.38 (s(br), 1H, H2P); 9.33 – 9.26 (m, 1H, H6P); 9.29 (d, J = 2.38 Hz, 1H, H3D); 8.94 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.93 – 8.82 (m, 1H, H4P); 8.57 – 8.37 (m, 1H, H5P); 8.29 (d, J = 8.52 Hz, 1H, H6D); 7.69 – 7.45 (m, 4H, arom.); 3.26 – 3.00 (m, 3H, $-\text{CH}_3$); 1.33 (s(br), 9H, Boc).

Darstellung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-[2-(*N*-methylamino)phenyl]pyridiniumchlorid-hydrochlorid (283)



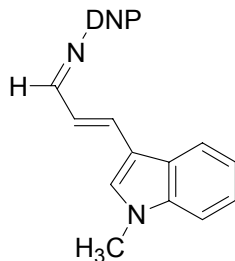
$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2$ (423.25)

282 (0.79 g, 1.62 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 0.72 g, quant., orange-farbener Schaum.

IR (cm^{-1}): 3060 (CH arom.), 1568 ($-\text{NH}_2^+$), 1545 (NO_2).

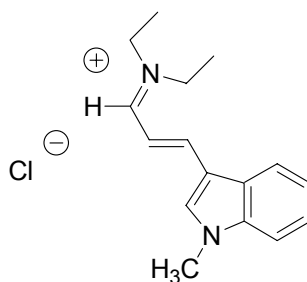
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 9.55 – 9.53 (m, 1H, H2P); 9.30 (ddd, J = 6.19, 1.33, 1.33 Hz, 1H, H6P); 9.28 (d, J = 2.50 Hz, 1H, H3D); 9.02 (ddd, J = 8.12, 1.78, 1.24 Hz, 1H, H4P); 8.93 (dd, J = 8.69, 2.50 Hz, 1H, H5D); 8.50 (d, J = 8.69 Hz, 1H, H6D); 8.47 – 8.42 (m, 1H, H5P); 7.70 – 7.40 (m, 4H, arom.); 2.93 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

Versuchte Darstellung von *N*-[3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-propenyliden]-2,4-dinitroanilin (284)



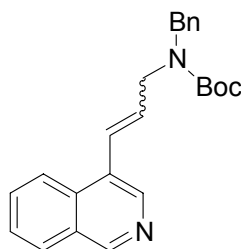
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$ (350.33)

283 (0.13 g, 0.31 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt. Es entsteht ein unübersichtliches Gemisch.

Versuchte Darstellung von 3-(Diethylaminoprop-2-enyl)-1-methyl-3*H*-indoliumchlorid (285)

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}$ (276.81)

283 (0.66 g, 1.56 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Es entsteht ein uneinheitliches Gemisch.

3.5 4-Substituierte Isochinoline als Startverbindungen**Darstellung von Benzyl-(3-isochinolin-4-yl-prop-2-enyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester *E/Z*-Gemisch, Verhältnis 1 : 1 (296)**

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (374.48)

130 (2 g, 9.09 mmol), 4-Bromisochinolin (1.63 g, 7.85 mmol), Triethylamin (1.59 g, 15.75 mmol), Palladiumacetat (ca. 20 mg, ca. 18 mg) und Tri-*o*-tolylphosphin (48 mg) werden in einem Autoklaven unter Stickstoffatmosphäre bei 100 °C (im Ölbad) erhitzt. Nach 18 h wird die Mischung mit Essigester (200 ml) herausgespült, über Celite abgesaugt und mit etwa 100 ml H_2O versetzt. Die wäßrige Phase wird mehrfach mit Essigester extrahiert. Anschließend werden die vereinigten org. Phasen mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt (3.64 g braunes Öl) wird sc (SiO_2 , $\text{DCM} + \text{MeOH}$ 9.5 : 0.5) gereinigt. Analog Lit.⁹⁴

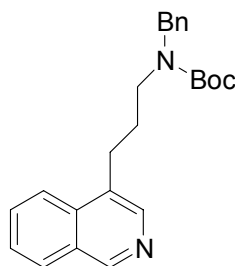
Ausb. 2.91 g, 96 %, braunes Öl.

IR (cm^{-1}): Film 3062, 3031 (CH arom.), 1699 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.21 – 9.09 (m, 1H, H1-Isoch.); 8.51 (s, 1H, H3-Isoch., ein Diast.); 8.21 (s, 1H, H3-Isoch., anderes Diast.); 8.04 – 7.88 (m, 2H, Isoch.); 7.78 – 7.56 (m, 2H, Isoch.); 7.42 – 6.87 (m, 6H, 5H arom. +

1H =CH); 6.31 – 6.10 (m, 1H, =CH, ein Diast.); 5.06 – 4.92 (m, 1H, =CH, anderes Diast.); 4.80 – 4.63 (m, 1H, CH₂-Ph); 4.56 (s(br), 1H, CH₂-Ph); 4.23 – 3.90 (m, 1H, CH₂-N); 3.78 – 3.63 (m, 1H, CH₂-N); 1.52 (s, 9H, Boc, ein Diast.); 1.46 (s, 9H, Boc, anderes Diast.).

Darstellung von Benzyl-(3-isochinolin-4-yl-propyl)-carbamidsäure-*tert*-butylester (288)



C₂₄H₂₈N₂O₂ (376.50)

296 (2 g, 5.34 mmol), Ammoniumformiat (1.68 g, 26.6 mmol) und Pd/C-Katalysator (1 g) werden mit 15 ml THF und 15 ml MeOH 6 h bei etwa 40 °C erhitzt. Anschließend wird über Celite abgesaugt und mit Et₂O und H₂O nachgespült. Zum Alkalisieren wird die Mischung mit ges. Na₂CO₃-Lsg. versetzt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Es wird über wasserfreiem NaSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgetrennt. Das Rohprodukt (1.81 g, gelbliches Öl) wird sc (SiO₂, Essigester) gereinigt. Ausb. 1.47 g, 73 %, gelbliches Öl.

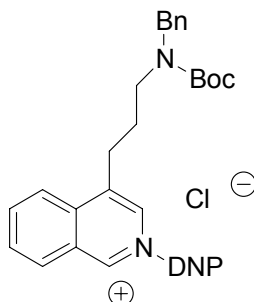
Elementaranalyse: Ber. C 76.56 H 7.50 N 7.44

Gef. C 76.24 H 7.40 N 7.31

IR (cm⁻¹): Film 3062, 3031 (CH arom.), 2932 (-CH₂-), 1684 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.13 (s, 1H, H1-Isoch.); 8.30 (s, 1H, H3-Isoch.); 8.03 – 7.96 (m, 1H, H5-Isoch.); 7.95 – 7.83 (m, 1H, H8-Isoch.); 7.78 – 7.68 (m, 1H, H6-Isoch.); 7.67 – 7.57 (m, 1H, H7-Isoch.); 7.35 – 7.14 (m, 5H, arom.); 4.45 (s(br), 2H, CH₂-Ph); 3.50 – 3.16 (m, 2H, -CH₂-); 3.05 – 2.87 (m, 2H, -CH₂-); 2.03 – 1.82 (m, 2H, -CH₂-); 1.44 (s, 9H, Boc).

Versuchte Darstellung von 4-[3-(*N*-Benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl]-2-(2,4-dinitrophenyl)-isochinolinium-chlorid (289A)

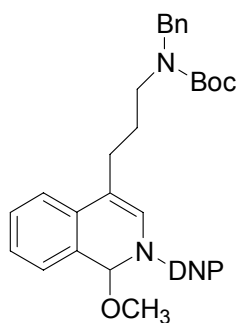


$C_{30}H_{31}N_4O_6Cl$ (579.05)

Variante I

288 (1.47 g, 3.9 mmol) wird nach AAV2 umgesetzt. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wird sc (SiO_2 , DCM: MeOH, 8 : 2) gereinigt. Ausb. 2.12 g, roter Schaum. Das Produkt zeigt nicht die bei *Zincke*-Salzen üblichen Eigenschaften (DC-Laufverhalten, intensive Anfärbung mit Ammoniak-Dämpfen). Laut NMR-spektroskopischer Untersuchung ergibt sich, daß ein Produktgemisch aus 2-3 Verbindungen vorliegt. Der Hauptbestandteil dieses Gemisches ist zu einer hohen Wahrscheinlichkeit die unten abgebildete Verbindung, bei der an C1 des Isochinolingrundgerüsts methoxyliert ist (siehe Diskussion im theoretischen Teil, Abschnitt 5, S. 73).

4-[3-(*N*-Benzyl-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl]-2-(2,4-dinitrophenyl)-1-methoxy-1,2-dihydroisochinolinium-chlorid (289)



$C_{31}H_{34}N_4O_7$ (574.62)

IR (cm^{-1}):

2930 ($-CH_2-$), 1688 ($C=O$).

1H -NMR ($CDCl_3$):

Mischung mehrerer Bestandteile; keine vollständige und exakte Zuordnung möglich, schwache Signale werden vernachlässigt; δ (ppm) = 8.70 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H, H3D); 8.41 (dd, $J = 9.21, 2.67$ Hz, 0.5H, H5D, ein Rotamer?); 8.39 (dd, $J = 9.26, 2.67$ Hz, 0.5H, H5D, anderes Rotamer?); 8.08 (d, $J = 9.25$ Hz, 0.5H, H6D, ein Rot.?); 7.93 (d, $J = 9.08$ Hz, 0.5H, H6D, anderes Rot.?); 7.5 – 7.11 (m, $\approx 11H$,

aromat.); 6.23 – 6.06 (m, 1H, H-1 oder H-3-Isoch.); 5.92 – 5.63 (m, 1H, H-1 oder H-3-Isoch.); 4.52 – 4.30 (m, \approx 2.8H, -CH₂-Ph); 3.00 (s, 3H, -OCH₃); 3.45 (d, J = 5.53 Hz, 1H,?); 3.40 – 3.10 (m, \approx 3H, -CH₂-?); 2.90 – 1.60 (m, 4H, -CH₂-); 1.45 (s, \approx 9H, Boc); 1.35 (s, \approx 3H, Boc-Gruppe der zweiten Verbindung?); 1.21 (s, \approx 3H, Boc-Gruppe der zweiten Verbindung?).

Variante II

288 (0.30 g, 0.80 mmol) wird mit DNCB (0.80 g, 4 mmol) und 5 ml Aceton (über Molekularsieb getrocknet) 23 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird sc (SiO₂, Et₂O) gereinigt. Es wird nur das Edukt DNCB zurückgewonnen.

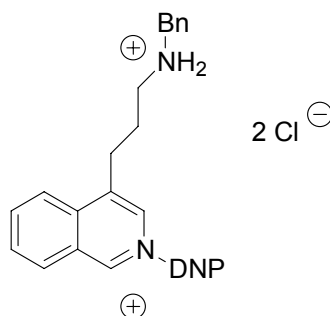
Variante III, analog Lit.¹⁴⁹

288 (395 mg, 1.05 mmol) wird mit DNCB (213 mg, 1.05 mmol) ohne Lösungsmittel für 5 h auf 40 °C erhitzt. Anschließend wird sc (SiO₂, DCM + MeOH 0-5%) gereinigt. Ausb. 0.16 g eines roten Schaumes, bei dem es sich vermutlich um ein Gemisch des gewünschten *Zincke*-Salzes mit einer weiteren Verbindung handelt (siehe Diskussion im theoret. Teil, Abschnitt 5, S. 73)

IR (cm⁻¹): 2927, 2361, 1684 (Boc), 1603, 1541.

Versuch einer ¹H-NMR-spektroskopischen Auswertung:

¹H-NMR (CDCl₃): Gemisch zweier Substanzen, Integration: Singulett bei 6.18 ppm = 1H gesetzt.; δ (ppm) = 10.13 (s, 0.5H); 9.31 (d, J = 2.43 Hz, 0.7H); 8.94 (dd, J = 8.47, 2.38 Hz, 1H); 8.88 – 8.75 (m, 0.4H); 8.71 (d, J = 2.65 Hz, 1H); 8.58 (d, J = 8.12 Hz, 0.8H); 8.48 (dd, J = 9.25, 2.69 Hz, 1H); 8.44 (d, J = 6.07 Hz, 1H); 8.38 – 8.29 (m, 0.8H); 8.23 – 8.14 (m, 0.8H); 7.96 (d, J = 9.26 Hz, 0.9H); 7.50 – 7.15 (m, 20H, aromat.); 6.18 (s, 1H); 6.02 – 5.93 (m, 0.7H); 4.51 – 4.38 (m, 4.9H); 3.33 (s, 3-4H); 2.61 – 2.46 (m, 1H); 2.40 – 2.24 (m, 0.8H); 2.10 – 1.94 (m, 2.5H); 1.83 – 1.61 (m, 3.3H); 1.43 (s, 12H); 1.38 (s, 12H).

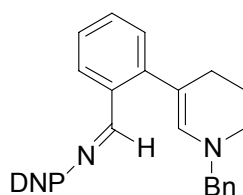
Darstellung von 4-(3-Benzylaminopropyl)-2-(2,4-dinitrophenyl)-isochinolinium-chlorid (290)

$C_{25}H_{24}N_4O_4Cl_2$ (515.40)

289 (2.02 g, 3.49 mmol) wird nach AAV3 umgesetzt. Ausb. 1.79 g, quant., gelber Schaum.

IR (cm^{-1}): 1609, 1541, 1344 (NO_2), 2961, 2774, 1505.

1H -NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 10.16 (s, 1H, H1-Isoch.); 9.27 (d, 1H, $J = 2.40$ Hz, Isochin. oder DNP); 8.98 (d, 1H, $J = 1.46$ Hz, Isochin. oder DNP); 8.91 (dd, 1H, $J = 8.69, 2.50$ Hz, DNP); 8.67 – 8.54 (m, 2H, Isochin. oder DNP); 8.49 – 8.40 (m, 1H, Isochin. oder DNP); 8.41 (d, 1H, $J = 8.72$, Isochin. oder DNP); 8.22 – 8.12 (m, 1H, Isochin. oder DNP); 7.54 – 7.44 (m, 2H, aromat.); 7.43 – 7.34 (m, 3H, aromat.); 4.20 (s, 2H, CH_2 -Ph); 3.61 – 3.51 (m, 1H, $-CH_2-$); 3.50 – 3.38 (m, 2H, $-CH_2-$); 3.31 – 3.17 (m, 1H, $-CH_2-$); 2.40 – 2.18 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-CH_2-$).

Darstellung von *N*-[2-(1-Benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)-benzyliden]-2,4-dinitroanilin (291)

$C_{25}H_{22}N_4O_4$ (442.47)

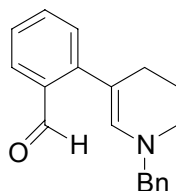
290 (300 mg, 0.58 mmol) wird nach AAV5 umgesetzt, Reaktionszeit 1 h. Rohausbeute 0.24 g, 94 % einer orange-braunen Masse. Nach Waschen mit Et_2O fällt ein einheitliches rot-braunes Pulver an. Ausb. 0.11 g, 43 %, rot-braunes Pulver.

IR (cm^{-1}): 3062, 2932, 2849, 1647, 1601, 1532, 1485.

1H -NMR (CD_3COOD): δ (ppm) = 10.10 (s, 1H); 9.24 (d, $J = 2.48$ Hz, 1H); 8.92 (dd, $J = 8.69, 2.50$ Hz, 1H, DNP); 8.80 (d, $J = 1.11$ Hz, 1H); 8.64 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H); 8.60 – 8.49 (m, 2H); 8.48 – 8.38 (m, 1H); 8.23 – 8.12 (m, 1H,);

7.51 – 7.32 (m, 5H, arom.); 4.26 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 3.60 – 3.26 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-} + \text{C-CH}_2\text{-}$); 2.47 – 2.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$).

Versuchte Darstellung von 2-(1-Benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)benzaldehyd (293)



$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ (277.36)

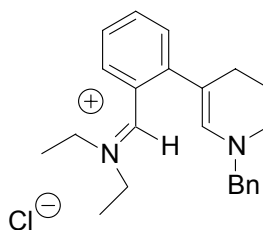
Variante I (analog Lit.⁵¹)

291 (200 mg, 0.45 mmol) wird in 1 ml EtOH und 5 ml Eisessig gelöst, mit 0.6 ml konz. HCl versetzt und bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wird dc verfolgt. Nach 2 h ist keine Veränderung zu erkennen. Anschließend wird unter Rückfluß erhitzt. Auch nach 7 h ist dc keine Veränderung zu erkennen. Es werden weitere 2 ml konz. HCl zugesetzt und für 4 h bei RT gerührt und für 16 h unter Rückfluß erhitzt. Auch jetzt ist dc keine Veränderung zu erkennen. Nach der Aufarbeitung fallen 0.17 g eines rot-braunen Pulvers an, bei dem es sich nach NMR-spektroskopischer Untersuchung um das Edukt handelt.

Variante II

291 (0.14 g, 0.32 mmol) wird mit 3 ml konz. HCl für 2 h bei RT gerührt, für 3.5 h auf 55 °C erhitzt und für 17 h auf 70 °C erhitzt. Es ist dc noch keine Veränderung zu erkennen. Anschließend wird für 12 h refluxiert. Die Aufarbeitung liefert 80 mg einer roten, glasartigen Masse, bei der es sich um das Edukt handelt.

Versuchte Darstellung von *N,N*-Diethyl-2-(1-benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)-benzaldehyd-iminiumchlorid (292)



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{Cl}$ (368.95)

290 (300 mg, 0.58 mmol) wird nach AAV4 umgesetzt. Es wird 3.5 h bei RT gerührt. Da dc nur eine geringfügige Veränderung festzustellen ist, wird der Ansatz einrotiert, mit 5 ml CHCl_3 und 1 ml

HNEt₂ und für 15 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird einrotiert. Das anfallende Rohprodukt ist de
uneinheitlich und wird sc (SiO₂, CH₂Cl₂ + MeOH, 0 – 5 %) gereinigt. Das erhaltene Produkt ist ein
komplexes Produktgemisch (0.31 g) , das überwiegend aus HNEt₂-HCl besteht.

4 Bestimmung der Zytotoxizität

4.1 Geräte und Materialien

Analysenwaage	[Sartorius]
Eppendorf Pipetten	[Eppendorf]
Inkubator TG 150	[Jouan]
Kulturflaschen 75 cm ²	[Costar]
Laminar Air Flow, LAF CytoBaby, CB 1204	[clanLAF]
Lichtmikroskop CK2	[Olympus Optical]
Mikroplatten-Readers "Thermo-Max"	[Molecular Devices]
Mikrotiterplatten, 96 Loch	[Greiner]
Reagent Reservoir	[Costar]
Sterilfiltrationsgerät SM 16260	[Sartorius]

4.2 Reagenzien

DMEM 10 % FCS	1 l Dulbecco's Mod Eagle Medium (Fertigmedium; Gibco) mit 100 ml FCS (Fetal Calf Serum; Gibco) und 10 ml Penicillin-Streptomycin-Lsg. (Gibco) versetzt
Glutardialdehyd-Lsg. (2 %)	Lsg. wird vor Gebrauch jeweils frisch hergestellt. 4 g Glutardialdehyd (25 %, Merck) wird auf 50 g mit PBS aufgefüllt
Isotonischer PBS-Puffer (Phosphate buffered saline, pH 7.4)	NaCl 8.00 g, KCl 0.20 g, Na ₂ HPO ₄ ·2 H ₂ O 1.00 g, NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O 0.15 g, KH ₂ PO ₄ 0.20 g, H ₂ O bidest. ad 1000 ml
Kristallviolett (0.02 %)	20 mg Kristallviolett (Serva) werden in 1 l Wasser bidest. gelöst
Trypsin-Lsg. (10 %)	0.5 ml Trypsin-EDTA-Lsg. (10 x, Gibco) werden mit 4.5 ml PBS versetzt.

4.3 Zelllinien

U-118 MG

Humane Glioblastomzelllinie: stammt aus einem 50-jährigen Mann (Kaukasier) und wurde von *J. Ponten* etabliert (vgl. Lit.¹⁵⁰ und dort zitierte Literatur). Der ursprüngliche Tumor wurde als ein Astrozytom-Glioblastom Grad III beschrieben. Es handelt sich um eine adhärent wachsende Zelllinie. Die Zellen wuchsen als Monolayer und wurden in DMEM mit 10 % FCS kultiviert. Die Zellen weisen eine hohe Malignität auf und wurden von der American Type Culture Collection, Rockville, USA, (Lehrstuhl Prof. Buschauer) bezogen.

MDA-MB-231

Humane Mammakarzinomzelllinie (182. P); stammt aus einer 51-jährigen Frau (Kaukasierin); Adenokarzinom, estrogenrezeptornegativ; die Zellen wuchsen als Monolayer und wurden in DMEM mit 10 % FCS kultiviert. Bezogen von der American Type Culture Collection, Rockville, USA, (Lehrstuhl Prof. Franz), ATCC-Bezeichnung: HTB-26, ECACC-Nr.: 92020424, vgl.¹⁵¹

4.4 Zytostatikum

Vinblastin

Vinblastinsulfat-GRY[®], Stammlsg. in 70% igem Ethanol, Konzentration: 10^{-5} mol /l

4.5 Kultivierung der Zelllinien

Die verwendeten Zelllinien wurden in 75 cm² Gewebekulturflaschen bei 37 °C und 5 % CO₂ in wasserdampfgesättigter Atmosphäre kultiviert. Die Kulturmedien wurden von der Fa. Gibco bezogen. Vor Gebrauch wurde dem Kulturmedium fötales Kälberserum (FCS) steril zugesetzt. Die Kulturen wurden in DMEM mit 10 % FCS kultiviert und mittels Trypsin/EDTA einmal wöchentlich passagiert. Dabei wurden die Zelllinien solange mit Trypsin/EDTA inkubiert, bis sich der Zellrasen

leicht trübt. Anschließend wurde die Lösung abgesaugt, und von den mit frischem Medium abgelösten Zellen wurde ein aliquoter Teil in eine frische Kulturflasche überführt.

4.6 Zytotoxizitätstest

Um die Zytotoxizität der Verbindungen an U118-Zellen zu bestimmen, wurde das von *Reile et al.*⁵⁴ und *Bernhard et al.*⁵⁵ optimierte Verfahren verwendet. Bei den MDA-MB-231-Zellen wurde analog vorgegangen.

Die Zellen wurden mit Trypsin/EDTA vom Boden einer Kulturflasche abgelöst und in der benötigten Menge Medium suspendiert. Die Zellsuspension wurde während der Aussaat ständig durch einen Rührfisch bewegt, um sie möglichst homogen zu halten. Die Konzentration der Zellen wurde so gewählt, daß im Gesichtsfeld des Umkehrmikroskops bei 200facher Vergrößerung ca. 20-25 Zellen zu sehen waren. Anschließend wurde mit einer 12-Kanal-Pipette 100 µl homogene Zellsuspension in jede Vertiefung einer sterilen 96-Loch Mikrotiterplatte mit flachem Boden pipettiert. Die beschickten Mikrotiterplatten wurden umgehend bei 37 °C, 5 % CO₂ und einer wasserdampfgesättigten Atmosphäre inkubiert.

Nach 3 Tagen wurde die Testsubstanz zugegeben. Das alte Medium wurde vorsichtig mit einer Pasteurpipette abgesaugt und gegen testsubstanzhaltiges Kulturmedium (200 µl / Loch) ersetzt. Die Testsubstanzen wurden dem Medium unmittelbar vor Gebrauch als Stammlösung zugegeben. Pro Platte wurden je zwei Reihen (16 Löcher) mit derselben Wirkstoffkonzentration inkubiert. Als Kontrollkulturen dienten auf jeder Platte zwei Reihen, die in dem frischen Medium nur das Lösungsmittel DMSO für die Testsubstanzen enthielten. Nach der Substanzzugabe wurden die Kulturplatten im Brutschrank weiter inkubiert. Zur Ermittlung der initialen Zelldichte (T_0) wurden bei einer Platte pro Versuch nach dem Absaugen des Mediums die Zellen mit Glutardialdehyd fixiert.

Nach jeweils 24 Stunden wurde je ein Satz Kulturplatten aus dem Brutschrank entnommen, das Medium abgegossen und zur Fixierung der am Boden haftenden Zellen pro Loch mit 100 µl einer frisch bereiteten 2 %igen Glutardialdehyd-Lösung in PBS versetzt. Nach 40 min wurde das Fixativ abgegossen und durch 180 µl PBS ersetzt. Bis zum Versuchsende wurden alle Platten im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt.

Alle Kulturplatten eines Versuchs wurden simultan angefärbt. Hierfür wurde das PBS einer fixierten Platte gegen 100 µl einer 0.02 %igen Kristallviolett-Lösung ausgetauscht. Nach exakt 30 min wurde die Färbelösung abgeschüttet. Die Platten wurden zur Entfernung von überschüssigem Farbstoff 3

mal mit entionisiertem Wasser gewaschen, 20 min gewässert und auf Zellstoff kräftig trocken geklopft.

Um bei der nachfolgenden photometrischen Messung Streulichte effekte zu vermeiden, wurde der in den Zellen vor allem an Kernproteine gebundene Farbstoff durch Zugabe von 180 µl 70 %igem Ethanol und durch anschließendes Schütteln auf einem Schüttler (3 h) in Lösung gebracht.

Die optische Dichte wurde mit Hilfe des Mikroplatten-Readers "Thermo-Max" von Molecular Devices bei $\lambda = 580$ nm gemessen und anschließend mit der zugehörigen Software "SoftMax" auf einem Macintosh-Computersystem ausgewertet und gespeichert. Zur Auswertung wurde die mittlere optische Dichte und ihre Standardabweichung berechnet. Diese sollte unter 10 % liegen. Die einzelnen Konzentrationen einer Testsubstanz, die jeweilige (platteninterne) Kontrolle und die Werte für Vinblastin (in einer Endkonzentration von 0.01 µmol / l) wurden dann in einem Diagramm aufgetragen. Dazu wurden die Mittelwerte der Extinktionen gegen die Inkubationsdauer aufgetragen und diese miteinander verglichen.

F Anhang

1. Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
absol.	absolut
aromat.	aromatisch/e
Ausb.	Ausbeute
Ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
br.	breit
ca.	circa
Celite	Celite 535 [®]
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
d	Tag/e
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
DEAD	Diethylazodicarboxylat
dest.	destilliert
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
DNP	2,4-Dinitrophenyl
D ₂ O	Deuteriumoxid
entspr.	Entsprechend/e
eq	Aquivalent/e
Et.	Ethyl
Et ₃ N	Triethylamin
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat, Essigester
EtOH	Ethanol
Gef.	Gefunden
Ges.	gesättigt/e
Ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde/e
HOAc	Essigsäure
IR	Infrarot
i. Vak.	im Vakuum
J	NMR-Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butylat
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
m	Multiplett
M	molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute/n
M ⁺ •	Molekülion
MS	Massenspektrum
m/z	Verhältnis von Masse (u) zu Ladung (e)
NaOAc	Natriumacetat
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -Butanol
NEt ₃	Triethylamin

NMR	Kernmagnetische Resonanz
o.g.	oben genannte/n
org.	organisch/e
PE	Petrolether
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
proz.	prozentig
Pyr.	Pyridin
q	Quartett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite
SC	Säulenchromatographie
sc	säulenchromatographisch
Sdp.	Siedepunkt
SiO ₂	Kieselgel
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
Temp.	Temperatur
tert.	tertiär/e
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tos	Tosyl
TosOH	Toluolsulfonsäure
TosCl	Tosylchlorid
verd.	verdünnt/e
vgl.	vergleiche

2. Literaturverzeichnis

- 1 H. R. Christen, F. Vögtle, *Grundlagen der Organischen Chemie*, Otto Salle Verlag, Frankfurt a. M., Verlag Sauerländer, Aarau, 2. Auflg., **1998**, S. 694
- 2 J. Becher, *Synthesis*, **1980**, 589-612
- 3 H. J. Roth, K. Eger, R. Troschütz, *Pharmazeutische Chemie II, Arzneistoffanalyse: Reaktivität – Stabilität – Analytik*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**, 3. Auflg., S. 544
- 4 K. Hartke, *Kommentar zur PH. EUR. NT 2000*, Monographie Nicotinamid, 14. Lfg. **2001**, Wissenschaftl. Verlagsges. mbH Stuttgart, Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
- 5 Y. Genisson, C. Marazano, M. Mehmandoust, D. Gnecco, B. C. Das, *Synlett* **1992**, 431-434
- 6 T. Zincke, *Liebigs Ann. Chem.* **1903**, 330, 361-374
- 7 T. Zincke, G. Heuser, W. Möller, *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 333, 296-345
- 8 *Römpf Chemie Lexikon*, Georg Thieme Verlag, 9. Auflg., **1992**, Hrsg.: J. Falbe, M. Regitz
- 9 K. Hafner, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 606, 79
- 10 a) D. M. Sturmer in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds; Special Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 30 (Hrsg.: A. Weissberger, E. C. Taylor), John Wiley, New York, **1977**, S. 440-587; b) F. M. Hamer in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 18; *The Cyanine Dyes and Related Compounds* (Hrsg.: A. Weissberger), John Wiley, New York, **1964**, S. 244-269 und S. 465; c) J. Isacsson, G. Westman, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3207-3210, zit. Lit.; d) C. Reichardt, J. Stein, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2899-2908, zit. Lit.
- 11 I. Parikh, H. Hilpert, K. Hermann, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 1588-1596
- 12 K. Friedrich, K. Wallenfels in *The Chemistry of the Cyano Group* (Hrsg.: S. Patai), John Wiley, New York, **1970**, S. 77-86
- 13 K. Friedrich in *The Chemistry of Functional Groups, Supp. C* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport), John Wiley, New York, **1970**, Bd. 2, S. 1345-1390
- 14 G. Rücker, M. Neugebauer, G. G. Willems, *Instrumentelle Pharmazeutische Analytik*, 3. Auflg., **2001**, Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart, S. 252
- 15 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1991**, S. 98-99
- 16 W. D. Schmitz, N. B. Messerschmidt, D. Romo, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2058-2059

-
- 17 E. O. M. Orlemans, W. Verboom, B. H. M. Lammerink, D. N. Reinhoudt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, 108, 64-72
 - 18 H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie: Von den Grundlagen zur Forschung*, Otto Salle Verlag, Frankfurt a. M., Verlag Sauerländer, Aarau, **1990**, Bnd. II, 1. Auflg., S. 342-343
 - 19 L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1991**, S. 483
 - 20 V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 23, 1973-1976
 - 21 R. Zimmer, K. Homann, J. Angermann, H. U. Reissig, *Synthesis* **1999**, 1223-1235
 - 22 W. von Philipsborn, R. Mondelli, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 1247-1255
 - 23 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflg., **1987**, S. 102
 - 24 G. W. Stacy, P. L. Strong, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1487-1491
 - 25 O. Yamauchi, H. Seki, T. Shoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3258-3267
 - 26 W. K. Goh, M. C. Lim, *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 2235-2242
 - 27 L. Brandsma, H. D. Verkruijse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Vol. 1, Springer Verlag, Berlin, **1987**, S. 173
 - 28 R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1901-1908
 - 29 P. M. Collins, H. Eder, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1525-1530
 - 30 C. A. Teleha, R. A. Greenberg, R. J. Chorvat, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 145-150
 - 31 J. G. Krause, S. Kwon, B. George, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2040-2042
 - 32 O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28
 - 33 D. S. Dodd, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 977-980
 - 34 T. H. Kim, G. J. Lee, M. H. Cha, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2753-2758
 - 35 S. S. Nikam, B. E. Kornberg, M. F. Rafferty, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3754-3757
 - 36 A. Lothead, F. Galli, S. Jegham, A. Nedelec, P. George, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 799-802
 - 37 N. Brosse, M. F. Pinto, B. Jamart-Grégoire, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4370-4374
 - 38 A. Tanaka, K. Ito, S. Nishino, Y. Motoyama, H. Takasugi, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 3206-3213
 - 39 A. Burger, C. R. Walter, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1988-1990
 - 40 L. M. Werbel, P. D. Cook, E. F. Elslager, J. H. Hung, J. L. Johnson, S. J. Kesten, D. J. McNamara, D. F. Ortwine, D. F. Worth, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 924-939
 - 41 M. H. Norman, S. D. Gabriel, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1996**, 38, 269-280

-
- 42 Y. Komatsu, N. Minami, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1614-1616
- 43 J. Epsztajn, A. Jóźwiak, A. K. Szcześniak, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2623-2629
- 44 M. S. Newman, S. Veeraraghavan, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3246-3248
- 45 K. L. Platt, F. Oesch, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2601-2603
- 46 A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867
- 47 A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483
- 48 A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221-230
- 49 D. L. Boger, P. Mesini, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11335-11348
- 50 M. Ishikura, T. Ohta, M. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4755-4763
- 51 H. Gotthardt, T. Löhr, D. J. Brauer, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 751-760
- 52 D. Barbier, C. Marazano, B. C. Das, P. Potier, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9596-9598
- 53 H. Möhrle, R. Nießen, *Z. Naturforsch. B* **1999**, *54*, 225-233
- 54 Dissertation H. Reile, Entwicklung von Testkonzepten zur Untersuchung der Wirkung isomerer 1,2-Bis-(fluorphenyl)ethylen-diaminplatin(II) Komplexe am menschlichen Mamma- und Ovarialkarzinom, **1991**, Universität Regensburg
- 55 G. Bernhardt, H. Reile, H. Birnböck, T. Spruß, H. Schönenberger, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1992**, *118*, 35-43
- 56 W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Förstermann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer Verlag München, Jena, 8. Aufl., **2001**, S. 943ff
- 57 E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 7. Aufl., **1996**, S. 635ff
- 58 I. C. Rose, B. A. Sharpe, R. C. Lee, J. H. Griffin, J. O. Capobianco, D. Zakula, R. C. Goldman, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 97-103
- 59 M. Ankersen, B. S. Hansen, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1997**, *32*, 631-636
- 60 L. Bohe, G. Hanquet, M. Lusinch, X. Lusinch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7271-7274
- 61 S. Kanemasa, K. Sakamoto, O. Tsuge, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1960-1968
- 62 L. G. Humber, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 441-443
- 63 A. Kaiser, X. Billot, A. Gateau-Olesker, C. Marazano, B. C. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026-8034
- 64 Y. S. Wong, C. Marazano, D. Gnecco, Y. Genisson, A. Chiaroni, B. C. Das, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 729-733

-
- 65 D. Gnecco, J. Juarez, A. Galindo, C. Marazano, R. G. Enriquez, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 281-288
- 66 K. K. Redda, H. Melles, K. N. Rao, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1041-1046
- 67 J. O. Choi, T. L. Wilson, A. M. Ly, C. O. Okoro, U. C. Onubogu, K. K. Redda, *Med. Chem. Res.* **1995**, *5*, 281-295
- 68 F. Debart, G. Gosselin, B. Rayner, P. Le Ber, C. Auclair, J. Balzarini, E. De Clercq, C. Paoletti, J. L. Imbach, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1991**, *26*, 261-271
- 69 M. L. Edwards, N. J. Prakash, D. M. Stemerick, S. P. Sunkara, A. J. Bitonti, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1369-1375
- 70 D. Sole, S. Garcia-Rubio, J. Bosch, J. Bonjoch, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2415-2424
- 71 C. J. Dinsmore, J. M. Bergman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4131-4134
- 72 D. H. Wadsworth, M. R. Detty, B. J. Murray, C. H. Weidner, N. F. Haley, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2676-2681
- 73 G. Schwarzenbach, R. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 1628-1638
- 74 S. S. Malhotra, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1960**, 3812-3822
- 75 R. Grewe, W. von Bonin, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 234-241
- 76 Dissertation M. Maier, Universität Regensburg, **2000**
- 77 A. V. R. Rao, G. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8329-8332
- 78 R. Jokela, T. Tamminen, M. Lounasmaa, *Heterocycles* **1985**, 1707-1722
- 79 S. Okuda, M. R. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 742-743
- 80 E. M. Hawes, H. L. Davis, *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 39-42
- 81 F. Claudi, G. M. Cingolani, G. Giorgioni, M. Cardellini, F. Amenta, C. Polidori, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1995**, *30*, 415-422
- 82 F. A. Walker, M. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5530-5538
- 83 J. M. Mayer, B. Testa, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1868-1884
- 84 J. M. Mayer, B. Testa, H. van de Waterbeemd, A. Bornand-Crausaz, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1982**, *17*, 461-466
- 85 Dissertation P. Guiswé, Universität Regensburg, **2000**
- 86 Y. Basel, A. Hassner, *Synthesis* **2001**, 550-552
- 87 R. E. Mewshaw, M. B. Webb, K. L. Marquis, G. B. McGaughey, X. Shi, T. Wasik, R. Scerni, J. A. Brennan, T. H. Andree, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2007-2020
- 88 N. Kise, K. Kashiwagi, M. Watanabe, J. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 428-429
- 89 Y. S. Park, M. L. Boys, P. Beak, Peter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3757-3758

-
- 90 F. Berree, J. Bazureau, G. Michelot, M. Le Corre, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2685-2694
- 91 S. Tsutsumi, T. Okonogi, S. Shibahara, S. Ohuchi, E. Hatsushiba, A. A. Patchett, B. G. Christensen, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3492-3502
- 92 C. Lutz, V. Lutz, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6385 - 6402
- 93 G. W. Kabalka, N.-S. Li, R. D. Pace, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2135-2144
- 94 N. J. Malek, A. E. Moormann, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5397-5398
- 95 L. C. Kao, F. G. Stakem, B. A. Patel, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1267-1277
- 96 M. L. Falck-Pedersen, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 1215-1218
- 97 H. Seki, K. Koga, H. Matsuo, S. Ohki, I. Matsuo, S. Yamada; *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 995-1000
- 98 F. Weygand, E. Frauendorfer, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2437-2449
- 99 J. Clayden, C. McCarthy, J. G. Cumming, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1427-1440
- 100 P. T. Ho, K.-Y. Ngu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2313-2316
- 101 A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, S. P. Pal, R. J. Pariza, M. S. Chorghade, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2505-2508
- 102 S. R. Hitchcock, G. P. Nora, C. Hedberg, D. M. Casper, L. S. Buchanan, M. D. Squire, D. X. West, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8799-8808
- 103 J. E. Baldwin, A. C. Spivey, C. J. Schofield, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 881-884
- 104 P. Gritsonie, M. Pilkington, J. D. Wallis, D. C. Povey, *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1994**, 50, 763-765
- 105 T. J. Brown, R. F. Chapman, D. C. Cook, T. W. Hart, I. M. McLay, R. Jordan, J. S. Mason, M. N. Palfreyman, R. J. A. Walsh, M. T. Whitnall, J.-C. Aloup, I. Cavero, D. Farge, C. James, S. Mondot, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3613-3624
- 106 K. Kabzinska, R. Kawecki, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1989**, 37, 117-121
- 107 M. Bilodeau, A. Cunningham, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2800-2801
- 108 B. M. Trost, C. Marrs, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6468-6470
- 109 G. Wittig, A. Hesse in *Organic Syntheses*, Collective Volume VI, Editor: W. E. Noland, John Wiley & Sons, New York, S. 901ff
- 110 T. Saegusa, I. Murase, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2876-2880
- 111 J. J. Lalonde, D. E. Bergbreiter, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1369-1372
- 112 Z. Chang, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3479-3483
- 113 D. Person, M. le Corre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 5, 673-676

-
- 114 P. Kamer, M. C. Cleij, R. Nolte, T. Harada, A. Hezemans, W. Drenth, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1581-1587
- 115 T. Suwa, E. Sugiyama, I. Shibata, A. Baba, *Synthesis* **2000**, 789-800
- 116 E. Kalatzis, P. Papadopoulos, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 248-255
- 117 J. R. Dimmock, S. C. Vashishtha, J. P. Stables, *Pharmazie* **2000**, *55*, 490-494
- 118 G. Bashiardes, G. J. Bodwell, S. G. Davies, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 459-470
- 119 M. Kizil, J. A. Murphy, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16847-16858
- 120 H. Maskill, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2062-2070
- 121 R. F. Borch, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904
- 122 J. E. Baldwin, R. M. Adlington, D. J. Birch, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5931-5934
- 123 Y. Genzel, A. Archelas, Q. B. Broxterman, B. Schulze, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 538-543
- 124 M. Giannini, G. Bonacchi, M. Fedi, F. Sesto, German patent DE 3425477 A1, **1985**
- 125 V. Franzen, H. E. Driesen, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1881-1890
- 126 T. S. Gardner, F. A. Smith, E. Wenis, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 530-531
- 127 H. H. Fox, J. T. Gibas, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1653-1659
- 128 F. Zymalkowski, B. Trenktrog, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1960**, *293*, 47-52
- 129 B. Cemischev, D. Popov, *Pharmazie* **1967**, *22*, 432-434
- 130 H. N. Bojarska-Dahlig, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 177-185
- 131 N. Brosse, M. F. Pinto, B. Jamart-Gregoire, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3685-3688
- 132 N. Brosse, M. F. Pinto, B. Jamart-Grégoire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 205-207
- 133 a) Fischer, M. J. King, F. P. Robinson, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 3072-3076; b) W. Komin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2481-2484
- 134 S. Nishizawa, K. Shigemori, N. Teramae, *Chem. Lett.* **1999**, *11*, 1185-1186
- 135 F. W. Weaver, N. L. Owen, *Appl. Spectrosc.* **1995**, *49*, 171-176
- 136 P. Strazzolini, T. Melloni, A. G. Giumanini, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9033-9044
- 137 C. A. M. Afonso, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 261-276
- 138 C. Greck, L. Bischoff, A. Girard, J. Hajicek, J.-P. Genet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 429-433
- 139 J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4798-4801
- 140 R. N. Carde, P. C. Hayes, G. Jones, C. J. Cliff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1132-1142

-
- 141 J. D. Street, M. Baradarani, R. L. Beddoes, O. S. Mills, J. A. Joule, *J. Chem. Res. Miniprint* **1987**, 5, 1247-1285
- 142 J. Brunet, C. Sidot, P. Caubere, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1166-1171
- 143 R. J. DeVita, R. Bochis, A. J. Frontier, A. Kotliar, M. H. Fisher, W. R. Schoen, M. J. Wyvratt, K. Cheng, W. W.-S. Chan, B. Butler, T. M. Jacks, G. J. Hickey, K. D. Schleim, K. Leung, Z. Chen, S. H. Lee Chin, W. P. Feeney, P. K. Cunningham, R. G. Smith, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1716-1728
- 144 H. Finch, D. H. Reece, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 1193-1203
- 145 J. J. S. Lamba, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11723-11736
- 146 Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *Heterocycles* **1996**, 43, 2741-2746
- 147 P. A. Wender, A. W. White, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3767-3776
- 148 M. Ishikura, M. Kamada, M. Terashima, *Synthesis* **1984**, 936-938
- 149 Y. Tamura, N. Tsujimoto, M. Uchimura, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 143-147
- 150 Dissertation P. Altenschöpfer, Universität Regensburg, **1998**, Tumorpharmakologische und analytische Untersuchungen zur Optimierung neuer Zytostatika-beladener bioabbaubarer Implantate für die interstitielle Chemotherapie maligner Hirntumoren
- 151 <http://www.atcc.org>